

Lievän ennenaikaisuuden yhteys itsearvioituihin autistisiin piirteisiin nuorilla aikuisilla

Sara Lamberg

Pro gradu -tutkielma

Psykologia

Lääketieteellinen tiedekunta

Kesäkuu 2017

Ohjaaja: Kati Heinonen-Tuomaala

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Psykologian laitos	
Tekijä – Författare – Author Sara Lamberg			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Lievän ennenaikaisuuden yhteys itsearvioituihin autistisiin piirteisiin nuorilla aikuisilla			
Oppiaine – Läroämne – Subject Psykologia			
Työn ohjaaja(t) – Arbetets handledare – Supervisor Kati Heinonen-Tuomaala		Vuosi – År – Year 2017	
<p>Tiivistelmä – Abstrakt – Abstract</p> <p>Tavoitteet: Autistiset piirteet ovat väestötasolla normaalijakautuneita ja autismin kirjon häiriö voidaan käsittää tämän jakauman toisena ääripäänä. Ennenaikaisen syntymisen (<37 rv) on havaittu lisäävän riskiä autismin kirjon häiriön ja autististen piirteiden esiintyvyyteen. Valtaosa ennenaikaisesti syntyneistä syntyy lievästi ennenaikaisina raskausviikoilla 34+⁰- 36+⁶ ja lievästi ennenaikaiset ovat maailmanlaajuisesti kasvavin ennenaikaisten ryhmä. On havaittu, että taaperoiäsillä lievä ennenaikaisuus on yhteydessä autistisiin piirteisiin, mutta lievän ennenaikaisuuden yhteydestä aikuisuudessa esiintyviin autistisiin piirteisiin ei ole vielä lainkaan tutkimustietoa. Olisi tärkeää saada tietää, vaikuttaako lievä ennenaikaisuus autististen piirteiden esiintyvyyteen vielä aikuisenakin. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan lievän ennenaikaisuuden yhteyttä nuorten aikuisten itsearvioimiin autistisiin piirteisiin. Lisäksi tutkitaan välittääkö raskauden kestoon nähden pienipainoisuus mahdollista yhteyttä.</p> <p>Menetelmät. Tutkimuksen aineisto oli osa Arvo Ylppö- pitkittäistutkimus kohorttia, johon kuului 2193 lasta. Tutkimukseen valittiin ne osallistujat, joilla raskauden kesto oli luotettavasti määritettävissä ja jotka olivat täyttäneet Autism Spectrum Quotient (AQ)- kyselylomakkeen. Lopulliseen otokseen valikoitui 684 osallistujaa, joista lievästi ennenaikaisia oli 90 ja täysiaikaisia kontroleja 578. Lievän ennenaikaisuuden yhteyttä itsearvioituihin autistiin piirteisiin tutkittiin lineaarisella regressioanalyysillä.</p> <p>Tulokset ja johtopäätökset. Lievällä ennenaikaisuudella ei ollut yhteyttä itsearvioituihin autistisiin piirteisiin nuorilla aikuisilla. Raskauden kestoon nähden pienipainoisuudella ei ollut vaikutusta yhteyteen. Jatkossa olisi mielekästä tutkia pitkätaimasetelmalla taaperoiästä kouluikään ja edelleen aikuisuuteen asti esiintyviä autistisia piirteitä eri ennenaikaisuuden ryhmissä ja kerätä laajalti tietoa erilaisista taustamuuttujista. Näin saataisiin tietää säilyvätkö taaperoiässä esiintyvät piirteet aikuisuuteen asti ja mitkä tekijät ovat merkityksellisiä suotuisan kehityksen kannalta.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Lievä ennenaikaisuus, autistiset piirteet, autismin kirjon häiriö			
Säilytyspaikka – Förvaringsställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet)		ethesis.helsinki.fi	

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta – Fakultet – Faculty The Faculty of Medicine		Laitos – Institution – Department Psychology	
Tekijä – Författare – Author Sara Lamberg			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Late Preterm Birth and self-reported autistic traits in young adults			
Oppiaine – Läroämne – Subject Psychology			
Työn ohjaaja(t) – Arbetets handledare – Supervisor Kati Heinonen-Tuomaala		Vuosi – År – Year 2017	
<p>Tiivistelmä – Abstrakt – Abstract</p> <p>Objectives. Autistic traits are normally distributed among general population and autism spectrum disorder can be thought to be in the other extreme end of the distribution. Preterm (<37 weeks) birth is a known risk factor for autism spectrum disorder and traits. Late preterm newborns (34⁺⁰- 36⁺⁶) are the fastest growing subset of neonates worldwide. The majority of preterm births occur between these gestational weeks. Late preterm birth has been linked to autistic traits in toddlers but there is no current research on whether these traits persist into adulthood. This study examines whether late preterm birth is also associated with self-assessed autistic traits in adulthood. The study also examines whether the participant's birth weight relative to the length of gestation is a moderating factor for this association.</p> <p>Methods. The participants of this study are a part of the Arvo Ylppö Longitudinal Study follow-up cohort. The study sample comprised of 2193 infants whose gestational age was reliably specified and who filled in the Autism Spectrum Quotient (AQ) self report-questionnaire. The final sample comprised of 684 participants of whom 90 were born late-preterm and 578 were born term. The effect of late-preterm birth to self-reported autistic traits was analyzed using linear regression models.</p> <p>Results and conclusions. Late preterm birth was not associated with increased risk of autistic traits in young adults. Neither was the relative birth weight a moderating factor for this association. More follow-up studies are needed to determine which are the specific factors contributing to autistic traits in specific age groups for different sub-categories of preterm birth. More information should be gathered about the potential confounding factors to determine which are the specific factors that may contribute to positive outcome.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Late preterm birth, autistic traits, autism spectrum disorder			
Säilytyspaikka – Förvaringsställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet)		ethesis.helsinki.fi	

Sisällysluettelo

1. Johdanto	1
1.1 Autismin kirjon häiriö	2
1.1.1 Autistiset piirteet	3
1.1.2. Autismin kirjon häiriön etiologiset tekijät.....	5
1.2 Ennenaikaisuuden määritelmä.....	6
1.2.1. Sikiön kasvu	8
1.3 Raskauden keston yhteys autismin kirjon häiriöön.....	9
1.4 Raskauden keston yhteys autistisiin piirteisiin.....	11
1.5 Raskauden kestoon nähden pienipainaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin	13
1.6 Tutkimuskysymykset ja hypoteesit	14
2. Menetelmät.....	15
2.1 Tutkittavat	15
2.1.1 Aineiston kato	15
2.2 Arviointimenetelmät.....	16
2.2.1 Raskauden kesto.....	16
2.2.2 Autistiset piirteet	16
3. Tulokset.....	18
3.1.1 Aineiston kuvailevia tunnuslukuja	18
3.1.2 Autististen piirteiden esiintyminen aineistossa	19
4. Diskussio	22
4.1 Tuloksien tarkastelua.....	23
4.1.1 Lievän ennenaikaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin	23
4.1.2 Lievän ennenaikaisuuden yhteys sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin.....	25
4.1.3 Lievän ennenaikaisuuden yhteys tarkkaavaisuuteen	27
4.1.4 Raskauden kestoon nähden pienipainaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin	28
4.1.5 Tutkimuksen arviointi	28
4.1.6 Yhteenveto ja johtopäätökset	29
Lähdeluettelo.....	31
Liitteet	42

1. Johdanto

Autismin kirjon häiriö on osittain perinnöllinen keskushermoston neurobiologinen kehityshäiriö, jossa henkilöllä on eriaisteisia vaikeuksia sosiaalisessa kommunikaatiossa - ja vuorovaikutuksessa sekä itseään toistavia, rajoittuneita käyttäytymismalleja, mielenkiinnonkohteita tai ajattelua (DSM-V). Autismin kirjon häiriön esiintyvyys on kasvussa (esim. Bhasin, Brocksen, Avchen, Van Naardeen Braun, 2006; Hertz-Picciotto & Delwiche, 2009; Mulvihill ym., 2009). Yhdysvalloissa autismin kirjon häiriön kasvu on ollut merkittävää. Vuonna 2000 sen esiintyvyys väestössä oli n. 0.6%, kun jo vuonna 2010 se oli 1.5 % (Baio, 2014). Euroopassa epidemiologista tutkimuksia on tehty vähemmän, mutta autismin kirjon häiriön esiintyvyyden arvellaan olevan n. 1% (Baron-Cohen ym., 2009; Mattila ym. 2011). Osittain autismin kirjon häiriön kasvu selittyy diagnosointikriteerien muutoksilla, mutta on viitteitä siitä, että häiriön kasvun taustalla on myös ympäristöön liittyviä tekijöitä (Katsaus: Lyall, Schmidt & Herz-Picciotto, 2013).

Ympäristötekijöitä koskeva tutkimus on antanut viitteitä siitä, että mm. kasvavalla ympäristön kemikaalikuormalla ja ilmansaasteilla on vaikutusta häiriön kasvuun (katsaus: Lyall ym., 2013). Koska autismin kirjon häiriön ensioireet ovat usein nähtävissä jo ennen lapsen toista elinvuotta, niin raskaudenaikaisilla tekijöillä on todennäköisesti merkitystä häiriön synnyssä (Filipek ym., 1999; Hallmayer ym., 2011). Onkin viitteitä siitä, että häiriön kehittyminen alkaa jo kohdussa (Gardener, Spiegelman & Buka, 2009; Pardo & Eberhart, 2007).

Raskaudenaikaisten tekijöiden tutkimuksessa on havaittu, että äidin terveydentila ja elintavat vaikuttavat häiriön syntyyn (esim. Krakowiak ym., 2012; Smichdt, Tancredi, Krakowiak, Hansen, Ozonoff, 2014). Erityisen paljon näyttöä on kertynyt lapsen alhaisen syntymäpainon (<2500g) ja lapsen ennenaikaisen syntymän (<37 raskausviikkoa) vaikutuksesta autismin kirjon häiriön synnyssä (esim. Johnson ym., 2010; Lampi ym., 2012; Leavye, Zwaigenbaum, Heavner & Burstyn, 2013; Moster, Lie & Markestad, 2008) ja näiden kahden riskitekijät ovat pitkälti samoja (Gardener ym., 2009; Goldenberg, Culhane, Iams, Romero, 2008). Suuri osa tutkimuksesta on tähän asti keskittynyt erittäin ennenaikaisen syntymän (<28) ja autismin kirjon häiriön välisen yhteyden tarkasteluun, vaikka sikiön aivojen kehitys jatkuu viimeisiin raskausviikkoihin asti (Adams-Chapman, 2006). Lievästi ennenaikaisesti syntyneet (34-36⁺⁶) ovat pitkään vähemmälle huomiolle

jäänyt tutkimuskohde, vaikka valtaosa ennenaikaisesti syntyneistä syntyy näillä raskausviikoilla (THL, 2015). Autismin kirjon häiriön tapaan ennenaikaisuus, erityisesti lievä ennenaikaisuus, on kasvussa lähes kaikissa maissa missä tilastoja on saatavilla (Blencowe ym., 2012; Cheong & Doyle, 2012; Raju, Higgins, Stark & Leveno, 2006).

Autismin kirjon häiriön ohella on viime aikoina enenevässä määrin alettu tutkimaan autistisia piirteitä (esim. Johnson ym., 2010; Pyhälä ym., 2014). Autistiset piirteet ovat väestötutkimuksia osoittautuneet normaalijakautuneiksi ja kliininen autismin kirjon häiriö voidaan käsittää tämän jakauman ääripäänä (Hoekstra, Bartels, Verweij, Boomsma, 2007). On viitteitä siitä, että autistiset piirteet ovat periytyviä (Hoekstra ym., 2007; Ronald, Happé, Plomin, 2005) ja yhteydessä samoihin geneettisiin herkkyystekijöihin autismin kirjon häiriön kanssa (Lundström ym., 2012)

Ennenaikaisuuden ja autististen piirteiden välisestä yhteydestä ei ole vielä paljoakaan tutkimustietoa. Olemassa oleva tutkimus on keskittynyt lähinnä iältään taapero- ja kouluikäisten ryhmään (esim. Guy ym., 2015; Indredavik, Heyerdahl, Kulseng, Fayers, Brubakk, 2010). Taaperoikäisillä huomattavan ja lievän ennenaikaisuuden ja koululaisilla erittäin ennenaikaisen syntymän on havaittu olevan yhteydessä autistisiin piirteisiin (Guy ym., 2015; Johnson ym., 2010; Wong, Huertas-Ceballos, Cowan, Modi, 2014). Aikuisuudessa esiintyviä piirteitä on toistaiseksi tarkasteltu vain yhdessä tutkimuksessa ja siinä havaittiin, että ennenaikaisilla huomattavan pienipainoisina syntyneillä nuorilla aikuisilla esiintyy enemmän autistisia piirteitä kuin täysiaikaisilla (Pyhälä ym., 2014). Aikuisuudessa esiintyvien autististen piirteiden ja lievän ennenaikaisuuden välistä yhteyttä ei ole vielä lainkaan tutkittu. Tämä tutkimus onkin ensimmäinen, missä tarkastellaan pitkittäisasetelmalla nuorilla aikuisilla esiintyvien autististen piirteiden yhteyttä lievään ennenaikaisuuteen.

1.1 Autismin kirjon häiriö

Autismin kirjon häiriö on keskushermoston neurobiologinen kehityshäiriö, jonka erityispiirteitä ovat sosiaalisen kommunikaation- ja vuorovaikutuksen ongelmat sekä rajoittunut, kaavamainen itseään toistava käyttäytyminen, ajattelu tai toiminnot (DSM-V). Aikaisemmin autismin kirjo häiriö jaoteltiin lapsuusiän autismiin, Aspergerin syndroomaan ja tarkemmin määrittelemättömään laaja-alaiseen kehityshäiriöön (DSM-IV), mutta nykyään

autismin kirjon häiriön alatyyppejä ei enää erotella toisistaan. Autismin kirjon häiriön vakavuus määritellään sen sijaan oireiden vaikeuden perusteella kolmeen eri vaikeusasteeseen, joista vaikeimmassa muodossa henkilö tarvitsee runsaasti tukea, kun taas lievemmissä muodossa tarvittavan tuen määrä on vähäisin (DSM-V). Huolimatta uusista diagnosointikriteereistä on huomioitava, että valtaosa autismin kirjon häiriötä koskevasta tutkimuksesta on tehty vanhojen diagnosointikriteereiden mukaan.

Autismin kirjon häiriö on miehillä noin neljä kertaa yleisempää kuin naisilla (katsaus: Fombonne ym., 2003) ja se esiintyy harvemmin yksinään. Noin 70%:lla on ainakin yksi komorbidi psykiatrinen häiriö (Simonoff ym., 2008). Yleisimpiä ovat mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöt sekä ADHD ja sosiaalisten tilanteiden pelko (Mattila ym., 2010; Simonoff ym., 2008). Kielellisten erityisvaikeuksien, kognitiivisen kehityksen viivästymän ja aistipoikkeavuuksien (Matson & Shoemaker, 2009, Leekam, Nieto, Libby, Wing, Gould 2007) ohella erilaiset lääketieteelliset ongelmat, kuten mahasuolikanavan ongelmat (Lulu, Tancredi & Dan, 2011), epilepsia (Rossi, Posar, Parmeggiani, 2000) ja astma (Kotey, Ertel, Whitcomb, 2014) ovat yleisimpiä liitännäisongelmia.

1.1.1 Autistiset piirteet

Jo lapsuusiän autismia koskevan tutkimuksen pioneeri Leo Kanner (1943) kuvasi klassisessa tapaustutkimuksessaan *Autistic Disturbances of Affective Contact* havaintojaan siitä, että autististen henkilöiden vanhemmat ovat sosiaalisesti kömpelöitä ja vaikuttavat tavanomaista kiinnostuneemmilta yksityiskohdista ja abstraktioista. Autististen piirteitä on sittemmin tieteellisesti alettu tutkimaan 2000-luvulta lähtien tarkoituksena ymmärtää paremmin autismin kirjon häiriötä ja sen geneettistä alkuperää (Constantino & Todd, 2003). Väestötutkimukset antavat nyt viitteitä siitä, että piirteet ovat normaalijakautuneita populaatiossa ja autismin kirjon häiriö on piirrejakauman ääripäässä esiintyvä häiriö (Hoekstra ym., 2007). Tämä dimensionaalinen ajattelu näkyy myös uusissa diagnosointikriteereissä (DSM-V).

Autistiset piirteet voidaan jakaa diagnosointikriteereitä mukaillen sosiaalisen kommunikaation- ja vuorovaikutuksen ongelmiin sekä rajoittuneeseen, itseään toistavaan ja kaavamaiseen käyttäytymiseen, ajatteluun tai toimintoihin. Sosiaalisen kommunikaation – ja vuorovaikutuksen ongelmilla viitataan siihen, että henkilöillä on eriasteisia puutteita sekä ei-verbaalisessa kommunikaatiossa että kielen pragmatiikan, eli tilannekohtaisten

merkitysten ymmärtämisessä (Tangua, Robertson & Derrick, 1998). Vuorovaikutuksen ongelmissa on keskeistä puutteellinen mielenteoria eli henkilöllä on eriasteisia vaikeuksia tulkita toisten mielenliikkeitä tai otaksua muiden toiveita, haluja ja aikomuksia (Baron-Cohen, 1995). Rajoittuneella, itseään toistavalla ja kaavamaisella käyttäytymisellä, ajattelulla tai toiminnoilla sen sijaan voidaan tarkoittaa laajaa kirjoa erilaisia toimintoja, jotka voivat vaihdella motorisista itseään toistavista liikkeistä intensiivisiin kiinnostuksenkohteisiin tai huolenaiheisiin (katsaus: Lewis & Soo-Jeong, 2009).

Myös autistiset piirteet ovat miehillä yleisempiä kuin naisilla (esim. Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, Clubley, 2001; Constantino & Todd, 2003; Hoekstra ym., 2007). Tutkimuksissa on saatu näyttöä autististen piirteiden periytyvyydestä (Constantino & Todd, 2003; Hoekstra ym., 2007; Ronald ym., 2005) ja on viitteitä siitä, että autismin kirjon häiriö ja autistiset piirteet ovat yhteydessä samoihin geneettisiin herkkyystekijöihin (Lundström ym., 2012). Tätä tukevat tutkimukset, joissa on havaittu, että autististen henkilöiden sukulaisilla esiintyy enemmän autistisia piirteitä verrattuna verrokkien sukulaisiin (Bishop, Maybery, Maley, Wong, Hill, Hallmayer, 2004; Constantino ym., 2006). Autististen henkilöiden vanhempien on osoitettu pärjäävän kontrolleja heikommin kognitiivisissa tehtävissä, jotka mittaavat emotioiden tunnistamista kasvoilta (Losh ym., 2009), ja autististen henkilöiden sisaruksilla on enemmän vaikeuksia sosiaalisessa vuorovaikutuksessa ja kommunikaatiossa (Bishop ym., 2004; Constantino ym., 2006). Autismi kirjon häiriön on myös havaittu olevan oirekuvaltaan vaikeampi, mikäli yhdellä tai kummallakin vanhemmista on autistisia piirteitä (Sasson, Lam, Parlier, Daniels, Piven, 2013). Kaksostutkimuksilla on tutkittu autististen piirteiden periytyvyyttä tarkemmin (Constantino & Todd, 2003; Ronald ym., 2005). Sosiaalisten ja ei-sosiaalisten piirteiden välinen heritabiliteetti yksimunaisilla kaksosilla arvioitiin välille 62-76% (Ronald ym., 2005). Erimunaisilla kaksosilla piirteiden heritabiliteetti oli 24-38%. Piirteiden heritabiliteetissa ei ollut eroa miesten ja naisten välillä. Ronaldin ym. (2005) tutkimus antoi viitteitä siitä, että sosiaalisiin ja ei-sosiaalisiin piirteisiin vaikuttavat osittain eri geenit. Piirteiden välinen geneettinen korrelaatio estimoitiin välille 07-.40. Tutkimuksessa havaittiin myös ryhmä lapsia, joilla esiintyi joko sosiaalisen vuorovaikutuksen- ja kommunikaation ongelmia tai rajoittunutta, itseään toistavaa käyttäytymistä, mutta ei molempia samaan aikaan.

1.1.2. Autismin kirjon häiriön etiologiset tekijät

Autismin kirjon häiriö on etiologialtaan monisyinen ja vielä suurelta osin tuntematon (katsaus: Lyall ym., 2013). Perinnöllisillä tekijöillä on kuitenkin tärkeä merkitys ja sitä pidetäänkin yhtenä periytyvimmistä kehityshäiriöistä (Tick, Bolton, Happé, Rutter & Rijsdijk, 2016). Samamunaisten kaksosten välinen yhteisesiintyvyys on tutkimusten mukaan 60-98 % välillä, kun taas erimunaisten kohdalla luvut vaihtelevat välillä 0-53% (Hallmayer ym., 2011; Tick ym., 2016). Osassa tapauksia (<10%) häiriö on yhteydessä johonkin tunnettuun oireyhtymään (esim. Fragiili X, Angelmannin oireyhtymä), mutaatioon tai kromosomipoikkeamaan (Johnsson & Myers, 2007). Ympäristötekijöillä on kuitenkin merkitystä häiriön synnyssä (Johnsson & Myers, 2007) ja autismin kirjon häiriön kasvu väestötasolla viitanee ympäristötekijöiden lisääntyneeseen merkitykseen häiriön synnyssä (Lathe, 2006). Tässä keskitytään lähinnä raskaudenaikaisiin riskitekijöihin esittelyyn.

Raskaudenaikaisista lääketieteellisistä riskitekijöistä tärkeimpiä ovat äidin raskausmyrkytys ja istukan toimintahäiriö (Moore, Kneitel Walker, Gilbert, Xing, 2012; Walker, Krakowiak & Baker, 2015). Äidin raskaudenaikaisen korkean verenpaineen, diabeteksen ja ylipainon on havaittu olevan yhteydestä autismin kirjon häiriöön ja muihinkin kehityshäiriöihin jälkeläisillä (esim. Gardener ym., 2009; Krakowiak ym., 2012). Äidin raskaudenaikaiset elintavat vaikuttavat tutkimusten mukaan autismin kirjon häiriön riskiin lapsilla. Elintavoista esimerkiksi raskaudenaikainen päihteiden käyttö ja tupakointi kasvattavat riskiä (Gardener ym., 2009; Haglund & Källén, 2011). Ravitsemustekijöiden vaikutuksesta on toistaiseksi vielä niukalti tutkimustietoa, mutta on osoitettu, että ainakin raskauden aikainen liian vähäinen foolihapon (Smichdt ym., 2012) ja raudan saanti (Smichdt ym., 2014) ovat yhteydessä riskin kasvuun jälkeläisillä. Äidin raskaudenaikaisen stressin, masennuksen ja masennuslääkkeiden käytön on havaittu olevan yhteydessä autismin kirjon häiriöön (Beversdorf ym., 2005; Maimburg & Vaeth, 2009; Rai, Lee, Dalman, Golding, Lewis, Magnusson, 2013). Masennuslääkkeiden lisäksi epilepsialääkkeenä käytetyn valproiittihapon tai pahoinvointilääkkeenä käytetyn thalidominen käyttö on yhteydessä autismin kirjon häiriöön jälkeläisillä (Christensen ym., 201; Fombonne, 2009; Rasalam, Hailey, Williams, 2005). Sosiaalisista tekijöistä vanhempien heikompi sosioekonominen asema on yhteydessä korkeampaan esiintyvyyteen (esim. Rai ym., 2012). Lisäksi autismin kirjon häiriön esiintyvyys vaihtelee etnisten ryhmien välillä niin, että Pohjoisessa asuvilla Saharan alapuoleisessa Afrikassa syntyneiden jälkeläisillä esiintyy eniten autismin kirjon

häiriötä (Gardener ym., 2009; Haglund&Källén, 2011). Sekä äidin että isän korkea ikä (>35v.) (esim. Gardener ym., 2009; Haglund & Källén, 2011; Maimburg & Vaeth, 2006; Larsson ym. 2005) että raskauksien lyhyt väli (<12kk) ovat riskitekijöitä autismin kirjon häiriölle (Cheslak-Postava ym., 2014). Synnytykseen liittyvistä tekijöistä alhaiset Apgar-pisteet (≤ 7), raskaudenaikainen verenvuoto, keisarinleikkaus ja perätilasynnytys ovat yhteydessä autismin kirjon häiriöön (Gardener ym., 2009; Haglund & Källén, 2011; Hultman, Sparén, Cnattingius, 2001; Larsson ym., 2005). Näiden tekijöiden lisäksi useissa tutkimuksissa on havaittu, että alhainen syntymäpaino (<2500g), raskauden kestoon nähden pienipainoisuus ja erityisesti ennenaikaisuus (<37) lisäävät riskiä myöhemmälle autismin kirjon häiriön diagnosoille (esim. Johnson ym., 2010; Lampi ym., 2012; Leavie, Zwaigenbaum, Heavner & Burstyn, 2013; Moster, Lie & Markestad, 2008).

1.2 Ennenaikaisuuden määritelmä

Maailman terveysjärjestön mukaan (2015) lapsi määritellään ennenaikaiseksi, mikäli hän on syntynyt ennen raskausviikkoa 37 (Blencowe ym., 2012) . Ennenaikaisuus määritellään usein hieman eri tavoin eri maiden välillä ja tutkimusten välillä, mutta taulukossa 1 esitellään melko vakiintuneet määritelmät.

Suomessa vuonna 2015 kaikista syntyneistä lapsista ennenaikaisia oli 5,9%. Lievästi ennenaikaisia oli 72%, kohtalaisen ennenaikaisia 12,6%, huomattavan ennenaikaisia 9,2% ja erittäin ennenaikaisia 6,2% kaikista ennenaikaisista syntymistä (THL, 2015). Maailmanlaajuisesti ennenaikaisuus on kasvussa lähes kaikissa maissa, missä tilastoja on saatavilla (Blencowe ym., 2012). Joissakin maissa erityisesti lievä ennenaikaisuus on kasvussa (Cheong & Doyle. 2012; Raju ym., 2006). Yleisintä ennenaikaisuus on Afrikassa ja Pohjois-Amerikassa, kun taas harvinaisinta Euroopassa (Beck ym., 2010). Syynä ennenaikaisuuden kasvuun arvellaan parantuneen tilastoinnin ja keinohedelmöityksen yleistymisen ohella olevan muun muassa raskausajan ylipainon sekä kroonisten sairauksien kuten raskausajan diabeteksen ja verenpainetaudin yleistymisen (Blencowe ym., 2012). Kaikkein köyhimmissä maissa ennenaikaisuuden tärkeimpiä syitä ovat edelleen aliravitsemus ja tartuntataudit (katsaus: Kekki & Paavonen, 2003).

Taulukko 1. Ennenaikaisuuden ja syntymäpainon määritelmät.

Kategoria	Määritelmä
<u>Postmenstruaalinen ikä (viikkoa+^{päivää})</u>	
Täysiaikainen	37-42
Yliaikainen	>42
Ennenaikainen	<37
Lievästi ennenaikainen	34-36 ⁺⁶
Kohtalaisen ennenaikainen	32-33 ⁺⁶
Huomattavan ennenaikainen	28-31 ⁺⁶
Erittäin ennenaikainen	<28
<u>Syntymäpaino (g)</u>	
Alhainen syntymäpaino	<2500g
Huomattavan pienipainoinen	<1500g
Raskauden kestoon nähden pienipainoisuus (SGA)	<-2 kh <10 persentiili

Lähteet: Shapiro- Mendoza& Lackritz, 2012; Pyhälä, 2012.

Ennenaikaiset syntymät voidaan jakaa karkeasti kahteen eri ryhmään: spontaaniin eli itsestään käynnistyvään ja lääketieteellisin perustein aiheutettuun ennenaikaiseen syntymään (katsaus: Shapiro-Mendoza & Lackritz, 2012). Suurin osa ennenaikaisista syntymistä käynnistyy itsestään ja noin kolmannes käynnistetään lääkärin toimesta johtuen äidissä tai sikiössä ilmenevistä tekijöistä, kuten raskausmyrkytyksestä tai kohdunsisäisen kasvun hidastumisesta (katsaukset: Goldenberg ym., 2008; Kekki & Paavonen, 2003).

Ennenaikaisuuden riskitekijöiden on havaittu olevan pitkälti samoja kuin autismin kirjon häiriön riskitekijöiden. Ennenaikaisuuden taustalla on perinnöllisten tekijöiden lisäksi (Bloom, Yost, McIntire Leveno, 2001; Porter, Fraser, Hunter Ward, Varner, 1997) raskaudenaikaisia lääketieteellisiä tekijöitä kuten infektiot (Goldenberg ym., 2008), raskausmyrkytys, korkea verenpaine, raskausajan diabetes, ylipaino ja istukan toimintahäiriö (katsaus: Shapiro-Mendoza&Lackritz, 2012; Walker ym., 2015), monisikiöraskaus (Goldenberg ym., 2008), raskauksien lyhyt väli (DeFranco, Stamilio, Boslaugh Gross, Muglia, 2007), äidin raskaudenaikainen stressi (Dole, Savitz, Hertz-Picciotto, Siega-Riz McMahon & Buekens, 2003), masennus ja masennuslääkkeiden käyttö

(Kendall-Tackett & Hale, 2010; Oberlander, Reebye, Misri, Papsdorf, Kim, Grunau, 2007; Suri, Altshuler, Hellemann, Burt, Aquino, Mintz, 2007). Muista tekijöistä äidin matala sosioekonominen asema (Morgen, Bjørk, Andersen, Mortensen, Andersen, 2008), afroamerikkalaisuus (Gardener ym., 2009), korkea ikä (>35v) (Beck ym., 2010) sekä raskaudenaikainen päihteiden käyttö ja tupakointi (Goldenberg ym., 2008) ennustavat ennenaikaista syntymää.

1.2.1. Sikiön kasvu

Silloin kun vastasyntyneen syntymäpaino on vähintään kahden keskihajonnan päässä kyseisen sikiöikäpopulaation keskiarvosta, lapsi määritellään raskausviikkoihin nähden pienipainoiseksi (SGA Small for Gestational Age) (Pyhälä ym., 2011). On tärkeää huomioida, että sikiö on voinut kasvaa perimänsä mukaisesti, jolloin raskausviikkoihin nähden pieni syntymäpaino ei ole kehityksen kannalta haitallista (Jaquet ym., 2005). Kun raskaudenkestoon nähden pienipainoisuus on haitallista, niin puhutaan kohdunsisäisen kasvun hidastumisesta. Sikiö kasvaa kohdussa voivat rajoittaa sikiöperäiset, istukkaperäiset tai äitiin liittyvät syyt. Sikiöperäisiä kasvuhäiriön syitä ovat kromosomipoikkeavuudet, infektiot ja kasvuhäiriösyndroomat (katsaus: Alanen, 2010; Snijders, Sherrod, Gosden, Nicolaides, 1993). Istukkaan liittyvät syyt johtuvat usein istukan poikkeavasta verenkierrasta tai istukan poikkeavasta kiinnittymisestä kohtuun. Tällöin sikiö ei saa tarpeeksi ravintoaineita ja happea (Moore, Kneitel, Walker, Gilbert, Xing, 2012). Näiden tekijöiden lisäksi kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen ovat yhteydessä useat äitiin liittyvät tekijät, kuten raskauden aikainen päihteidenkäyttö (Shu, Hatch, Mills, Clemens, Susser, 1995), raskaudenaikainen ravitsemus- ja diabetes (Ornoy, 2011; Wu, Bazer, Cudd, Meininger, Spencer, 2004), raskausmyrkytys (Odegård, Vatter, Nilsen, Salvesen, Ausgulen, 2000) ja korkea verenpaine (Haelterman, Breart, Paris-Uado, Dramaix, Tchobroutsky, 1997). Kohdunsisäisen kasvun hidastumisesta johtuva raskauden kestoon nähden pienipainoisuus kuvastaa oleellisesti sikiön hyvinvointia kohdussa ja se on lapsen kehityksen kannalta erillinen riskitekijä, joka täytyy erottaa syntymäpainosta ja raskausviikoista (Lampi ym., 2012). Usein ennenaikaisuus ja kohdunsisäisen kasvun hidastuminen ovat samanaikaisia, mikä saattaa entisestään heikentää lapsen ennustetta (Pyhälä ym., 2011).

1.3 Raskauden keston yhteys autismin kirjon häiriöön

Ennenaikaisuuden ja alhaisen syntymäpainon vaikutuksesta autismin kirjon esiintyvyyteen on runsaasti näyttöä. Laajoissa eri maissa tehdyissä pitkittäisissä ja retrospektiivisissä väestöpohjaisissa kohortti- ja rekisteritutkimuksissa (esim. D’Onofio, Class, Rickert, Larsson, Långström, Lichtenstein, 2013; Haglund & Källén, 2013; Johnson ym., 2011; Leavie ym. 2013; Moster ym., 2008) on havaittu yhteys ennenaikaisen syntymän, alhaisen syntymäpainon ja autismin kirjon häiriön korkeamman esiintyvyyden välillä (Taulukko 2). Kun raskauden kesto on tutkittu jatkuvana muuttujana, on havaittu, että mitä vähemmän raskausviikkoja on takana tai mitä alhaisempi syntymäpaino on ollut, sitä todennäköisemmin henkilöllä on autismin kirjon häiriö (D’Onofio ym., 2013; Kuzniewicz, Wi, Qian, Walsh, Armstrong, Croen, 2014; Leavie ym., 2013; Lampi ym., 2012). Tämä on yhteneväistä raskauden keston liittyvän tutkimustiedon mukaan, jonka mukaan riski lääketieteellisiin ongelmiin kasvaa, mitä ennenaikaisemmin lapsi on syntynyt (Moster ym., 2008).

Lähes kaikki tähänastiset tutkimukset ovat keskittyneet ennenaikaisiin (<37) tai alhaisella painolla (<2500g) syntyneisiin ryhmään tai tutkineet ainoastaan erittäin ennenaikaisen syntymän yhteyttä autismin kirjon häiriöön (Taulukko 2). Eniten näyttöä tällä hetkellä löytyykin erittäin ennenaikaisen syntymän ja autismin kirjon häiriön korkeamman esiintyvyyden yhteydestä (D’Onofio ym., 2013; Johnson ym., 2010). Toistaiseksi vain kahdessa tutkimuksessa on tarkasteltu ennenaikaisuutta alaryhmittäin ja huomioitu myös lievästi ennenaikaiset (Kuzniewicz ym., 2014; Moster ym. 2008). Nämä kaksi tutkimusta antavat ristiriitaisia tuloksia. Kuzniewiczin ym. 2014 retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin yhteys lievästi ennenaikaisen syntymän ja autismin kirjon häiriön välillä senkin jälkeen kun useita riskitekijöitä oli kontrolloitu. Sen sijaan Mosterin ym., 2008 väestöpohjaisessa rekisteritutkimuksesta lievästi ennenaikaisten ryhmä oli ainoa ennenaikaisten alaryhmä, millä ei ollut yhteyttä autismin kirjon häiriön esiintyvyyteen sen jälkeen, kun useita merkittäviä riskitekijöitä oli kontrolloitu.

Taulukko 2. Keskeiset tulokset raskauden kestoja ja autismin kirjon häiriötä koskevista tutkimuksista.

Lähde	Ikä arviointihetkenä	Rv/syntymäpaino	Arviointimenetelmä	Verrattuna täysiaikaisiin
Kuzniewicz ym., 2014 (N=195 021)	2-11 v	24-<42rv	Psykiatrinen arvio	24-26: 2.7, CI 95 1.5-5.5 27-33: 1.4, CI 95 1.1-1.8 34-36: 1.3, CI 95 1.1-1.4
Johnsson ym., 2010 (N=201, Kontrollit N=143)	2.5, 6 ja 11-vuotiaina	<26	DAWBA	8%:lla autismin kirjon häiriö verrattuna kontrolleihin 0 %
Leavie ym., 2013 (N= 218 110)	3-10v.	23-43 jatkuvana	ICD-9	Ei havaittu selkää rajaa, riski autismin kirjon häiriöön kasvoi mitä vähemmän viikkoja takana
Lampi ym., 2012 (N=4713, Kontrollit N= 18852)	7-21 v.	<1500g-<4500g, <31-<42	ICD-10	<2500g : OR 1.6, CI 95 1.05- 2.3** <32 : OR 2.5, CL 95 1.3- 5.0 *** Ei yhteyttä Aspergeriin
Moster ym., 2008 (N=39462, Kontrollit N= 828 227)	20-36v	23-36+6	ICD	23- 27+6 : RR 9.7 (1.5–36.2)* 28-30+6: RR 7.3 (2.7–17.6)* 31-33+6: RR 1.0 (0.2–3.0)* 34-36+6 : RR 0.8 (0.4–1.4)
D’Onofrio ym., 2013 (N= 3 300 708)	5-40v.	23-42+6 Tutkittu lapsuusiän autismia	ICD-9 ICD-10	<37 p<.05 23-27 HR 3.2, CI 2.6- 4.0
Haglund&Källén, 2011 (N=376)	2.5-15v.	<2500g-<4000g <37-42+	DSM-IV, ICD-10,	<37: OR 1.8, CI 9 1.1-3* <2500g : OR 2.0 CI 1.2-3.5* Ei yhteyttä Aspergeriin
Maimburg&Vaeth, 2006 (N=473, Kontrollit N=4730)	8-16v.	<2500 Tutkittu lapsuusiän autismia	ICD-8 ICD-10	< 2500g: OR 3.0 CI 1.7-5.1* <37: OR 1.7 CI 0.6-4.4

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

1.4 Raskauden keston yhteys autistisiin piirteisiin

Raskauden keston ja autististen piirteiden välistä yhteyttä on tutkittu lähes pelkästään taapero- ja kouluikäisillä (Guy ym., 2015; Johnson ym., 2010; Wong ym., 2014). Autistisia piirteitä koskeva tutkimuskin on vielä toistaiseksi keskittynyt lähinnä erittäin ennenaikaisen syntymän ja huomattavan alhaisen syntymäpainon tarkasteltuun (Taulukko 3). On kuitenkin viitteitä siitä, että riski autistisiin piirteisiin kasvaa, mitä ennenaikaisemmin lapsi on syntynyt (Losh ym., 2012). Ainoastaan taaperoikäisillä on tutkittu myös lievän ennenaikaisuuden yhteyttä autistisiin piirteisiin. Taaperoikäisillä on havaittu, että huomattavan ja lievästi ennenaikaisesti syntyneillä esiintyy täysiaikaisiin verrattuna enemmän autistisia piirteitä vanhempien arvioimana (Guy ym., 2015; Wong ym., 2014). Taaperoikäisillä piirteiden mittaaminen on kuitenkin haastavaa, sillä tutkimuksissa käytetyt mittarit (M-CHAT ja Q-CHAT) antavat paljon vääriä positiivisia tuloksia (Kuban, O'Shea, Allred, Tager-Flusberg, Goldstein, Leviton, 2009). Tämä otettiin huomioon Guyn ym., 2015 seurantatutkimuksessa, jossa piirteet mitattiin kaksi kertaa. Ensimmäisellä mittauksella lievästi ennenaikaisista 15,3 %:lla esiintyi merkittävästi autistisia piirteitä verrattuna siihen, että täysiaikaisilla niitä esiintyi 9,2%:lla. Kaksivuotiaana seurannassa lievästi ennenaikaisten ryhmässä autistisia piirteitä havaittiin 2,1%:lla verrattuna täysiaikaisiin, joilla autistisia piirteitä esiintyi vain 0,5%:lla (Guy ym., 2015). Tässä tutkimuksessa useita riskitekijöitä kuten vanhempien sosioekonominen asema ja äidin raskaudenaikainen terveydentila oli kontrolloitu. Tutkimuksessa havaittiin lisäksi, että äidin korkea ikä (≥ 35 vuotta), äidin raskaudenaikaiset mielenterveysongelmat ja rintaruokinnatta jääminen olivat yhteydessä autististen piirteiden korkeampaan esiintyvyyteen.

Kouluikäisiä koskevat pitkittäistutkimukset ovat tällä hetkellä keskittyneet erittäin ennenaikaisen syntymän ja huomattavan pienipainosina syntyneiden tarkasteluun. Erittäin ennenaikaisen syntymän havaittiin olevan yhteydessä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin vanhempien arvioimana (Johnson ym., 2010). Eroja rajoittuneessa, itseään toistavassa käyttäytymisessä ei havaittu erittäin ennenaikaisten ja täysiaikaisten välillä sen jälkeen, kun älykkyys oli kontrolloitu (Johnson ym., 2010). Samassa tutkimuksessa havaittiin, että sikiökalvojen puhkeamisesta alkanut synnytys ja keskoshoidonaikainen rintaruokinta olivat yhteydessä vähempiin autistisiin piirteisiin. Kouluikäisillä myös huomattavan pienipainoisena syntymisen on havaittu olevan yhteydessä autistisiin piirteisiin vanhempien arvioimana (Indredavik ym., 2010).

Taulukko 3. Keskeiset tulokset raskauden kestoja ja autistisia piirteitä koskevista tutkimuksista.

Lähde	Ikä arviointihetkenä	Rv/syntymäpaino	Arviointimenetelmä	Verrattuna täysiaikaisiin
Wong ym., 2014 (N=141, Kontrollit koko populaatio)	24kk	<30rv	Q-CHAT	<30: pisteiden ka 33.7, kh 8.3, vaihteluväli 15-55. 37-42 : pisteiden ka 28.7, kh 7.8, vaihteluväli 7-57 Keskimääräinen piste-ero 7.0***
Guy ym., 2015 (N=634, Kontrollit N=771)	2v. korjattu ikä	34-36rv	M-CHAT	RR 3.67; 1.19, 11.3**
Losh ym., 2012 (N=3715 kaksosparia)	9-12v.	<1500-<3500g jatkuvana	A-TAC	100g kasvu syntymäpainossa, 13% pienempi riski piirteisiin
Johnson ym., 2010 (N=201, Kontrollit N=143)	2.5, 6 ja 11- vuotiaina	<26	SCQ	<26 ka 7.8, kh 7.4 Täysiaikaiset ka 3.2, kh 3.4 Keskimääräinen piste-ero kun älykyys huomioitu: 1.9, CI 95 0.6-3.1
Indredavik ym., 2010 (N=124, Kontrollit N=81)	14v.	<1500G	ASSQ	Keskimääräinen piste-ero 3.8***
Pyhälä ym., 2014 (N=110, Kontrollit N=104)	25v	<1500g	AQ	Autistiset piirteet piste-ero 1.4 Sosiaalinen vuorovaikutus piste-ero 2.09* Tarkkaavaisuus yksityiskohtiin piste-ero -0.69*

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001.

Aikuisuudessa esiintyviä piirteitä on tutkittu ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (Pyhälä ym., 2014), ja siinä tutkittiin keskimäärin raskausviikolla 29 syntyneitä, jotka olivat syntyneet huomattavan pienipainoisina (<1500g). Tässä pitkittäistutkimuksessa havaittiin, että huomattavan pienipainoisena syntyneillä oli enemmän vaikeuksia sosiaalisessa vuorovaikutuksessa verrattuna täysiaikaisiin, mutta sen sijaan vähemmän tarkkaavuutta yksityiskohtiin. Niillä, joilla syntymästä täysiaikaisuuteen asti oli nopeampi pituuden, painon ja päänympäryksen kasvu, esiintyi vähemmän autistisia piirteitä ja erityisesti sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia.

1.5 Raskauden kestoon nähden pienipainoisuuden yhteys autistisiin piirteisiin

Raskauden kestoon nähden pienipainoisuuden on havaittu lisäävän riskiä lapsuusiän autismiin (Lampi ym., 2012; Moore ym., 2011; Hultman ym., 2002) ja laaja-alaiseen kehityshäiriöön (Lampi ym., 2012), mutta ei Aspergerin syndroomaan (Haglund&Källen, 2011; Lampi ym., 2012). Kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei kuitenkaan ole löydetty. SGA ei ollut merkitsevässä yhteydessä lapsuusiän autismiin laajassa retrospektiivisessä tapaus-verrokki tutkimuksessa, kun vanhempien psykiatrinen historia ja sosioekonominen status oli huomioitu (Larsson ym., 2005). Yleensä tutkimuksissa ei kuitenkaan usein ole otettu huomioon raskauden kestoon nähden pienipainoisuuden vaikutusta eri ennenaikaisuuden alaryhmissä. Tämä huomioitiin laajassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, jossa havaittiin, että vaikka yhteys lapsuusiän autismin ja SGA statuksen välillä löytyi kaikissa ennenaikaisuuden ryhmissä, niin vaikutus oli merkitsevä ainoastaan, kun raskausviikkoja oli alle 34 (Moore ym., 2011).

Autististen piirteiden kohdalla tulokset ovat toistaiseksi vähäisiä, mutta suuntaa antavia. Pitkittäistutkimukset antavat viitteitä siitä, että täysiaikaisena raskauden kestoon nähden pienipainoisena syntyminen (Indredavik ym., 2010) tai huomattavan pienipainoisena raskauden kestoon nähden pienipainoisena syntyminen (Pyhälä ym., 2014) eivät ole erillisiä riskitekijöitä autististen piirteiden esiintyvyyteen nuoruudessa (Indredavik ym., 2010) eikä varhaisaikuisuudessa (Pyhälä ym., 2014). Erityisesti Pyhälän ym., 2014 tutkimus antaa viitteitä siitä, että kohdunsisäisen kasvun hidastuminen ei ole erillinen riskitekijä autistisiin piirteisiin nuorilla aikuisilla vaan merkittävää on pikemminkin syntymäpaino.

1.6 Tutkimuskysymykset ja hypoteesit

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan lievän enneaikaisuuden (34^{+0} - 36^{+6}) yhteyttä 25-vuotiaana itsearvioituihin autistisiin piirteisiin kokonaisuutena sekä erikseen sosiaalisen kommunikaation ja vuorovaikutuksen sekä tarkkaavaisuus yksityiskohtiin alapiirteillä. Tutkimuksessa tarkastellaan myös, moderoiko raskauden kestoon nähden pienipainoisuus (SGA) raskauden keston ja autististen piirteiden välistä yhteyttä.

Tutkimuskysymykset ja -hypoteesit ovat seuraavat:

1. Onko lievä enneaikaisuus yhteydessä autistisiin piirteisiin varhaisaikuisuudessa?

Hypoteesi: Aikaisempaa tutkimusta on niukalti ja se on ristiriitaista, joten hypoteesia ei voida asettaa.

2. Onko lievä enneaikaisuus yhteydessä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin varhaisaikuisuudessa?

Hypoteesi: Aikaisempaa tutkimusta on niukalti, mutta varovaisesti voidaan olettaa, että lievä enneaikaisuus on yhteydessä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin.

3. Onko lievä enneaikaisuus yhteydessä tarkkaavaisuuteen yksityiskohtiin varhaisaikuisuudessa?

Hypoteesi: Aikaisempaa tutkimusta on niukalti, mutta niiden pohjalta voidaan olettaa, että lievä enneaikaisuus ei ole yhteydessä tarkkaavaisuuteen yksityiskohtiin.

4. Moderoiko raskauden kestoon nähden pienipainoisuus yhteyttä lievän enneaikaisuuden ja autististen piirteiden välistä yhteyttä?

Hypoteesi: Aikaisempaa tutkimusta aiheesta on niukalti, mutta varovaisesti voidaan olettaa, että SGA ei välitä yhteyttä.

2. Menetelmät

2.1 Tutkittavat

Tutkimuksessa käytettiin Arvo Ylppö-pitkittäistutkimuksen aineistoa (Arvo Ylppö Longitudinal Study, AYLS), johon kuului 2193 lasta. Pitkittäistutkimukseen kutsuttiin kaikki vuosina 1985-1986 Uudenmaan alueella syntyneet lapset, jotka olivat joutuneet sairaalahoitoon ensimmäisen kymmenen päivän sisällä syntymästä tai tarvitsivat seuranta-a vastasyntyneiden osastolla. Lisäksi tutkimukseen valittiin satunnaisesti lapsia, jotka eivät tarvinneet sairaalahoitoa vastasyntyneiden osastolla. Heidät valittiin samalla aikavälillä Uudenmaan kolmessa suurimmassa synnytyssairaalassa syntyneistä lapsista.

Tämän tutkimuksen aineistoksi valittiin AYLS aineistosta heidät, jotka olivat syntyneet täysiaikaisina (N= 1637) tai lievästi ennenaikaisina (N=315). Näistä valittiin ne henkilöt, joilla raskaudenkestosta oli varma tieto (N=882) ja edelleen ne, joilla autististen piirteiden AQ-kyselylomake täytetty (N=684). Analyysien ulkopuolelle suljettiin lopuksi näistä vielä ne, joilla oli jokin synnynnäinen vamma. Synnynnäisiin vammoihin lukeutui synnynnäinen hermovaurio (n=2), kehitysvamma (n=2), CP-oireyhtymä (n=0) ja malformaatiot (n=12). Yhteensä tutkittavia valittiin analyysiin 668 kappaletta, joista miehiä oli 311 ja naisia 357 kappaletta. Heistä lievästi ennenaikaisesti syntyneitä oli 90 kappaletta ja täysiaikaisia kontrolleja oli 578 kappaletta.

2.1.1 Aineiston kato

Tutkimuksessa käytettävän pitkittäisasetelman vuoksi suoritettiin katoanalyysi. Alkuperäiseen aineistoon kuului yhteensä 1952 tutkittavaa, jotka olivat syntyneet lievästi ennenaikaisina tai täysiaikaisina. Näistä tutkimukseen osallistui 911 tutkittavaa, jotka täyttivät AQ- itsearviointi kyselytutkimuksen. Tutkimukseen osallistui 46,6 % kaikista lievästi ennenaikaisista ja täysiaikaista tutkittavista. 58.2 % kutsutuista naisista osallistui seurantaan, kun miehistä 46,4% osallistui seurantaan ($\chi^2=30.16$, $df=1$, $p<0.001$). Seurantaan osallistuneet olivat todennäköisemmin täysiaikaisia kuin lievästi ennenaikaisia ($\chi^2=18.6$, $df=2$, $p<0.01$). Vanhempien koulutus vaikutti osallistumiseen niin, että ne, joiden vanhemmat olivat korkeasti koulutettuja, osallistuivat eniten seurantaan, kun taas ne, joiden vanhempien korkein koulutus oli peruskoulu, osallistuivat seurantaan vähiten ($\chi^2=566.61$,

df=3, $p < 0.001$). Raskauden kestoon nähden pienipainoisista 92.3% osallistui seurantaan, kun taas raskauden kestoon nähden normaalipainoisista 99.4% ($\chi^2=27.54$, df=1, $p < 0.001$)

2.2 Arviointimenetelmät

2.2.1 Raskauden kesto

Raskauden kesto tutkimuksessa määriteltiin neuvolassa joko edellisten kuukautisten ajankohdan perusteella tai sikiön ultraäänitutkimuksella. Lievästi ennenaikaisiksi määriteltiin ne tutkittavat, jotka olivat syntyneet raskausviikoilla 34^{+0} - 36^{+6} ja täysiaikaisiksi määriteltiin ne tutkittavat, jotka olivat syntyneet raskausviikoilla 37^{+0} - 41^{+6} .

2.2.2 Autistiset piirteet

Autististen piirteiden mittaamiseen käytettiin Simon Baron-Cohenin (2001) kehittämää AQ-mittaria (Autism-spectrum Quotient, 2001). AQ- mittari on itseraportointi mittari, jossa autistisia piirteitä mitataan jatkuvina muuttujina. Se on kehitetty mittaamaan autistisia piirteitä ei-kliinisessä populaatiossa. AQ-mittarin reliabiliteetti on tutkimuksissa asettunut välille .63 ja .81 (Kurita ym., 2005; Hoekstra, Bartels, Cath, Boomsma, 2008). AQ-mittari koostuu 50 kysymyksestä, jotka jakautuvat 10 kysymyksen osioihin, joista jokainen mittaa yhtä osa-aluetta: sosiaaliset taidot, tarkkaavuuden vaihtaminen, tarkkaavuus yksityiskohtiin, kommunikaatio ja mielikuvitus. Vastausvaihtoehtoja mittarissa on neljä: täysin samaa mieltä, jonkin verran samaa mieltä, jonkin verran eri mieltä ja täysin eri mieltä. Vastausvaihtoehdot täysin samaa mieltä ja jonkin verran samaa mieltä yhdistettiin yhdeksi vastausvaihtoehdoksi ja täysin verran samaa mieltä ja jonkin verran samaa mieltä toiseksi vastausvaihtoehdoksi.

Mitä enemmän autistisia piirteitä henkilöllä on, sitä enemmän pisteitä kullakin osioilla saa. Pisteiden mahdollinen vaihteluväli mittarilla on 0-50. Mittarista määriteltiin kaksi katkaisupistettä. Jos henkilö saa yhtä paljon tai yli 20 pistettä, hänellä on keskitasoisesti autistisia piirteitä. Jos henkilö saa 32 pistettä tai yli, hänellä on merkittävästi autistisia piirteitä. Pistemäärää 32 on käytetty myös kliinisenä katkaisupisteenä Aspergerin syndrooman kartoittamiselle (Baron-Cohen, 2001).

Sosiaaliset taidot, kommunikaatio, mielikuvitus ja tarkkaavuuden vaihtaminen koostuivat yhteensä 40 väittämästä ja niistä muodostettiin yhdessä sosiaalisen vuorovaikutuksen

summamuuttuja. Tarkkaavuus yksityiskohtiin koostui yhteensä 10 väittämästä ja siitä muodostettiin tarkkaavaisuus yksityiskohtiin summamuuttuja. Tässä otannassa tutkimuksen sisäinen konsistenssi kokonaispistemäärälle oli (cronbachin $\alpha=.75$), sosiaalisen vuorovaikutuksen pistemäärälle ($\alpha=.80$) ja tarkkaavaisuus yksityiskohtiin pistemäärälle ($\alpha=.58$).

2.2.3 Taustamuuttujat

Tiedot syntymäajasta, raskauden kestosta, monisikiöraskaudesta, äidin iästä syntymähetkellä, raskausmyrkytyksestä, raskausajan diabeteksestä, raskausajan hypertensiosta, äidin tupakoinnista raskausaikana ja siitä, oliko äiti ensisynnyttävä, saatiin sairaaloiden syntymärekistereistä. Tieto vanhempien koulutuksesta ja synnynnäisistä kehitysvammoista saatiin ensimmäisellä tutkimuskerralla lapsuudessa. Tieto äidin painoindeksistä saatiin sairaalarekisteristä ja se perustui äidin itseraportoimaan painoon.

2.2.4 Tilastolliset analyysit

Tilastollisten analyysien tekemiseen käytettiin IBM SPSS Statistics 23 – ohjelmaa. Sekä kokonais- että sosiaalisen vuorovaikutuksen summapisteille tehtiin neliöjuurimuunnos, koska kummatkin jakaumat olivat vasemmalle vinoja. Kaikki AQ pistemäärät standardoitiin, niin että keskiarvo oli 0 ja keskihajonta 1. Lievästi ennen aikaisten ja täysiaikaisten kuvailevia tunnuslukuja vertailtiin keskenään Studentin t-testillä tai χ^2 -testillä.

Lineaarista regressioanalyysiä käytettiin autististen piirteiden vertailuun lievästi ennen aikaisten ja täysiaikaisten välillä. Mallissa 1 kontrolloitiin sukupuoli ja ikä. Mallissa 2 kontrolloitiin lisäksi äidin ikä, raskausmyrkytys, hypertensio ja raskausdiabetes, äidin painoindeksi, äidin raskaudenaikainen tupakointi, vanhempien koulutus, monisikiöraskaus, ja syntymäjärjestys. Mallissa 3 kontrolloitiin vielä raskauden kestoon nähden pienipainoisuus (SGA). Lisäksi tehtiin logistinen regressioanalyysi, koska haluttiin tutkia ryhmien eroja katkaisupisteessä 20. Samat mallit kontrolloiteineen toistettiin logistisessa regressioanalyysissä. Katkaisupistettä 32 ei käytetty havaintojen vähyyden takia. Lopuksi tarkasteltiin moderoiko raskauden kestoon nähden pienipainoisuus yhteyttä raskauden keston ja autististen piirteiden välillä. Moderaatiota testattiin lisäämällä interaktiotermin SGA x ryhmittelevä muuttuja (lievä vs. täysiaikainen) regressioyhtälöön.

3. Tulokset

3.1.1 Aineiston kuvailevia tunnuslukuja

Lievästi ennenaikaisesti syntyneet olivat täysiaikaisiin verrattuna syntymäpainoltaan huomattavasti pienempiä ja merkittävästi useammin raskauden kestoon nähden pienipainoisia (Taulukko 2.).

Taulukko 2. Aineiston kuvailevat tunnusluvut.

	Lievästi ennenaikaiset (34-36 ⁺⁶)	Täysiaikaiset kontrollit (37-42)	p.arvo
	N=90	N=578	
Ikä arviointihetkenä, ka (kh)	25.34 (.07)	25.4 (.03)	
Nainen, n (%)	43 (47.8)	314 (54.3)	
Mies, n (%)	47 (52.2)	264 (45.7)	
Perinataaliset tiedot			
raskauden kesto (vko)	36	40	
Syntymäpaino (g)	2720.98	3571.06	< 0.001
Raskaudenkestoon nähden pienipainoinen, n (%)	17 (19.1)	22 (3.8)	< 0.001
Äidin ikä syntymähetkellä (vuotta)	29.5	29.8	.60
Diabetes, n (%)	3 (3.4)	28 (4.8)	.79
Hypertensio, n (%)	6 (6.7)	96 (16.6)	.02
Raskausmyrkytys, n (%)	11 (12.4)	14 (2.4)	< 0.001
Tupakoi raskausaikana, n (%)	33 (37.1)	179 (31)	.27
Äidin BMI n, (%)			
Alipaino <18.4	4 (4.5)	33 (5.8)	
Normaali 18.5-24.9	75 (84.3)	461 (80.9)	
Ylipaino >25	10 (11.2)	76 (13.3)	
Kaksonen, n (%)	14 (15.7)	11 (1.9)	< 0.001
Ensisynnyttäjä, n (%)	54 (60)	284 (49.1)	.07
Vanhempien korkein koulutus n, (%)			
Peruskoulu	4 (4.4)	46 (8)	
Toinen aste	48 (53.3)	258 (44.6)	
Kolmas aste	9 (10)	67 (11.6)	
Korkeakoulu	29 (32.2)	207 (35.8)	

Jatkuville muuttujille on tehty riippumattomien otosten t-testi ja kategorisille muuttujille χ^2 -riippumattomuustesti. P-arvot ovat kaksisuuntaisille testeille.

Ka: keskiarvo. Kh: keskihajonta.

Lievästi ennenaikaisesti synnyttäneillä äideillä oli ollut täysiaikaisia useammin raskausmyrkytys (12.4/2.4%). Täysiaikaisesti synnyttäneillä äideillä oli sen sijaan ollut useammin raskausaikana korkea verenpaine (6.7/16.6%). Lievästi ennenaikaisista synnyttäneistä äideistä ryhmässä suurin osa oli ensisynnyttäjä (60%) ja syntyneet lapset olivat kaksosia (15.7%). Täysiaikaisista ensisynnyttäjiä oli alle puolet (49.1%) ja heidän lapsistaan vain harva syntyi kaksosina (1.9%). Muiden taustamuuttujien suhteen lievästi ennenaikaiset eivät eronneet täysiaikaisista verrokeista. Taustamuuttujien väliset korrelaatiot on esitelty liitteessä 1.

3.1.2 Autististen piirteiden esiintyminen aineistossa

Täysiaikaisilla autististen piirteiden keskiarvo aineistossa oli 14.64 (6.03) ja lievästi ennenaikaisilla autististen piirteiden keskiarvo oli 13.3 (5.74). Täysiaikaisista 20.6%:lla esiintyi keskitasoisesti autistisia piirteitä, kun lievästi ennenaikaisilla vastaava luku oli 12.2%. Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($\chi^2 = 3.48$; $df=1$; $p=.06$). Täysiaikaisista viidellä (<.1%) esiintyi kliinisesti merkittävästi autistisia piirteitä, mutta lievästi ennenaikaisista ei yhdelläkään ($\chi^2=.784$; $df=1$; $p=.37$). Kun vertailtiin katkaisupistettä 20 sukupuolen mukaan, havaittiin, että naisten ja miesten välillä ei ollut eroja katkaisupisteen ylittämisessä ($\chi^2=.77$; $df=1$; $p=.38$).

Täysiaikaisilla sosiaalisen vuorovaikutuksen pistemäärä aineistossa oli 10.92 (5.81), kun taas lievästi ennenaikaisilla pistemäärä oli 9.78 (5.55). Kun vertailtiin sosiaalisen vuorovaikutuksen vaikeuksia sukupuolen mukaan, havaittiin, että miehillä esiintyi merkittävästi enemmän sosiaalisen vuorovaikutuksien ongelmia ($t=2.62$; $p=.01$).

Täysiaikaisilla tarkkaavaisuus yksityiskohtiin pistemäärä oli 3.72 (2.10) ja lievästi ennenaikaisilla se oli 3.53 (1.92). Kun vertailtiin tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin sukupuolen mukaan, niin havaittiin, että naisilla esiintyi enemmän tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin ($t=-3.05$; $p=.00$).

Taulukko 5. Autististen piirteiden esiintyminen aineistossa ennen aikaisuuden sekä sukupuolen mukaan eroteltuna. Pisteet ovat raakapisteitä ennen muunnoksia.

	Lievästi ennenaikaiset	Täysiaikaiset kontrollit		Kaikki
	ka (kh)	ka (kh)	p.arvo	ka (kh)
Autistiset piirteet	13.3 (5.74)	14.64 (6.03)	.05	14.04 (6.00)
Sosiaalinen vuorovaikutus	9.78 (5.55)	10.92 (5.81)	.08	10.77 (5.79)
Tarkkaavaisuus yksityiskohtiin	3.53 (1.92)	3.72 (2.10)	.41	3.69 (2.07)
	n (%)	n (%)	p.arvo	n (%)
Katkaisupiste 20	11 (12.2)	119 (20.6)	.06	130 (19.5)
Katkaisupiste 32	0 (0)	5 (.09)	.37	5 (.07)
	Naiset	Miehet		
	ka(kh)	ka(kh)	p.arvo	
Autistiset piirteet	14.16 (6.22)	14.83 (5.80)	.14	
Sosiaalinen vuorovaikutus	10.22 (5.86)	11.39 (5.65)	.01	
Tarkkaavaisuus yksityiskohtiin	3.92 (2.06)	3.43 (2.07)	< 0.001	
Katkaisupiste 20 (N)	65 (18.2)	65 (20.9)	.38	
Katkaisupiste 32 (N)	4 (1.1)	1 (.03)	.23	

Jatkuville muuttujille on tehty riippumattomien otosten t-testi ja kategorisille muuttujille x2-riippumattomuustesti.

P-arvot ovat kaksisuuntaisille testeille.

Ka: keskiarvo. Kh: keskihajonta.

Taustamuuttujien suhteen havaittiin, että jos äiti oli ylipainoinen tai sairaalloisen ylipainoinen, lapsella oli todennäköisesti enemmän autistisia piirteitä ($t=-2.28$; $p=.03$). Ylipainoisten äitien lapsilla oli enemmän sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia ($t=-2.08$; $p=.04$), mutta ei tarkkaavaisuuden ongelmia ($t=-.78$, $p=.43$). Myös koulutus oli yhteydessä autistisiin piirteisiin. Mitä alhaisempi koulutustaso vanhemmillä oli, sitä enemmän autistisia piirteitä henkilöllä oli ($F=3,664$)= $4,172$; $p<.01$). Peruskoulun käyneiden vanhempien lapsilla

esiintyi eniten autistisia piirteitä, erityisesti sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia. Vähiten sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia ja tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin esiintyi, jos vanhempien korkein koulutus oli kolmas aste. Raskausmyrkytyksen saaneiden äitien lapsilla oli vähemmän sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia ($t=1.96$; $p=.05$), mutta eroa ei ollut tarkkaavaisuudessa yksityiskohtiin ($t=-.89$; $p=.37$). Äidin raskaudenaikainen tupakointi oli yhteydessä tarkkaavaisuuteen niin, että tupakoivien lapsilla oli vähemmän tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin. ($t=2.24$; $p=.03$). Äidin tupakoinnilla ei ollut yhteyttä autistisiin piirteisiin kokonaisuutena ($t=-.20$; $p=.84$) eikä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin ($t=-1.0$; $p=.31$). Muiden taustamuuttujien ja autististen piirteiden välillä ei havaittu merkitseviä yhteyksiä. Sosiaalisen interaktion ja tarkkaavaisuus yksityiskohdille summapisteet korreloivat jonkin verran negatiivisesti keskenään ja yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ($r=-.08$, $p>.04$).

3.1.3 Lievän ennenaikaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin

Taulukossa 6 on esitetty lineaarisen regressioanalyysin tulokset, kun lievällä ennenaikaisuudella ennustettiin autistisia piirteitä. Regressiomallien kokonaisselitysaste kaikissa malleissa oli pieni, vaikka kontrolloitiin useita taustamuuttujia.

Tarkasteltaessa lievästi ennen aikaisten ja täysiaikaisten välistä eroa, havaittiin, että ryhmien välillä ei ollut eroa yhdessäkään mallissa. Taustamuuttujista sen sijaan tilastollisesti merkitsevästi mallissa 2 ja mallissa 3 autististen piirteiden vaihtelua selitti vanhempien koulutus.

Kun tarkasteltiin sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia lievästi ennen aikaisten ja täysiaikaisten välillä, havaittiin, että ryhmien välillä ei ollut eroa yhdessäkään mallissa. Sen sijaan mallissa 1 sukupuoli oli tilastollisesti merkitsevä. Mallissa 2 ja 3 tilastollisesti merkitseviä selittäjiä olivat sukupuoli, raskausmyrkytys ja vanhempien koulutus.

Kun tarkasteltiin eroja tarkkaavaisuudessa yksityiskohtiin lievästi ennen aikaisten ja täysiaikaisten välillä, niin ryhmien välillä ei ollut eroa yhdessäkään mallissa. Mallissa 1 ainoa tilastollisesti merkitsevä ennustaja oli sukupuoli. Mallissa 2 ja 3 sukupuoli ja äidin raskaudenaikainen tupakointi olivat molemmat tilastollisesti merkitseviä.

Kun ennustajana logistisessa regressioanalyysissä käytettiin lievästi ennen aikaisia verrattuna täysiaikaisiin, niin lievä ennen aikaisuus ei ennustanut katkaisupisteen 20 ylittämistä tilastollisesti merkitsevästi ($OR=.63$, $p=.19$).

Taulukko 6. *Lievästi ennenaikaisen syntymän yhteys autistisiin piirteisiin verrattuna täysiaikaisesti syntyneisiin.*

Ennustaja	AQ kokonaissumma				AQ sosiaalinen vuorovaikutus				AQ tarkkaavaisuus yksityiskohtiin			
Lievä ennenaikaisuus	β	t	p	R ²	β	t	p	R ²	β	t	p	R ²
Malli 1	-.07	-1.76	.08	.01	-.06	-1.6	.11	.01	-.02	-.59	.57	.01
Malli 2	-.04	-1.05	.30	.02	-.04	-.85	.40	.02	-.02	-.45	.68	.01
Malli 3	-.05	-1.11	.28	.02	-.04	-1.0	.32	.02	-.01	-.21	.84	.02

β =standardoitu regressiokerroin, t=regressiokertoimen t-arvo, R^2 =koko mallin selitysaste

Malli 1: kontrolloitu sukupuoli ja ikä.

Malli 2: kontrolloitu edelliset sekä äidin ikä, raskausmyrkytys, raskausajan diabetes- ja hypertensio, tupakointi, ylipaino, vanhempien koulutus, monisikiöraskaus ja ensisynnytys

Malli 3: kontrolloitu edelliset sekä SGA

3.1.4 Raskauden kestoon nähden pienipainaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin

Raskauden kestoon nähden pienipainaisuus ei missään mallissa kokonaispiirteillä eikä alapiirteillä moderoi yhteyttä autististen piirteiden ja raskauden keston välillä. Interaktiotermien regressiokertoimet jäivät pieniksi kokonais- ja alapiirteillä ($\beta < .05$), eivätkä ne olleet tilastollisesti merkitseviä ($p > .22$).

4. Diskussio

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin, onko lievä ennenaikaisuus (34^0 - 36^{+6}) yhteydessä itseraportoituihin autistisiin piirteisiin 25-vuotiailla nuorilla aikuisilla. Piirteitä tarkasteltiin kokonaisuutena sekä erikseen sosiaalisen kommunikaation ja vuorovaikutuksen sekä tarkkaavaisuus yksityiskohtiin alapiirteillä. Tämän lisäksi tarkasteltiin, toimiiko raskauden kestoon nähden pienipainaisuus välittävänä tekijänä lievän ennenaikaisuuden ja autististen piirteiden välillä.

4.1 Tuloksien tarkastelua

4.1.1 Lievän ennenaikaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin

Tässä aineistossa lievä ennenaikaisuus ei ollut yhteydessä autistisiin piirteisiin kokonaisuutena eikä sosiaalisen vuorovaikutuksen tai tarkkaavaisuus yksityiskohtiin alapiirteisiin. Hypoteesia ei asetettu alun perinkään, koska tutkimustulokset koskien lievän ennenaikaisuuden ja autismin kirjon häiriön yhteyttä ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia (Kuzniewicz ym., 2014; Moster ym., 2008) ja autistisia piirteitä koskevassa tutkimuksessa lievää ennenaikaisuutta on tutkittu ainoastaan taaperoikäisillä (Guy ym., 2015; Wong ym., 2014). Autismi kirjon häiriötä koskevissa tutkimuksissa on havaittu, että mitä vähemmän raskausviikkoja takana tai mitä pienipainoisempana on syntynyt, sitä todennäköisemmin henkilöllä on autismi kirjon häiriö (D’Onofrio ym., 2013; Kuzniewicz ym., 2014; Leavie ym., 2013; Lampi ym., 2012). Useimmissa tutkimuksissa on tarkasteltu ennenaikaisia ja pienipainoisia yhtenä ryhmänä, mutta kahdessa tutkimuksessa tutkittiin myös lievän ennenaikaisuuden yhteyttä autismi kirjon häiriöön (Kuzniewicz ym., 2014; Moster ym., 2008). Moster ym., 2008 tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä autismi kirjon häiriön ja lievän ennenaikaisuuden välillä, kun taas Kuzniewicz ym., 2014 tutkimuksessa yhteys havaittiin. Moster ym., 2008 tutkimusta voidaan kuitenkin pitää luotettavampana, sillä useampia merkittäviä riskitekijöitä, kuten monisikiöraskaus, molempien vanhempien koulutus sekä vanhempien siirtolaistausta, oli pystytty kontrolloimaan.

Raskauden kestoa ja autistisia piirteitä koskevat tutkimukset ovat antaneet samankaltaisia tuloksia. Erittäin ennenaikaisen syntymän ja huomattavan alhaisen syntymäpainon on havaittu olevan yhteydessä autistisiin piirteisiin niin lapsuudessa, nuoruudessa kuin aikuisuudessa (Indredavik ym., 2010; Johnson ym., 2010; Losh ym., 2012; Pyhälä ym., 2014; Wong ym., 2014). Lievän ennenaikaisuuden yhteyttä autistisiin piirteisiin on tutkittu ainoastaan taaperoikäisillä (Guy ym., 2015) ja on havaittu, että lievästi ennenaikaisilla taaperoilla esiintyi enemmän autistisia piirteitä. On viitteitä siitä, että lievästi ennenaikaisilla lapsilla esiintyy enemmän oppimisvaikeuksia, kehitysviiveitä, älyllistä kehitysvammaisuutta ja CP-oireyhtymää (Chan & Quigley, 2009; Morse, Tang & Roth, 2009; Petrini ym., 2009). Tämän lisäksi on havaittu, että lievästi ennenaikaisilla aikuisilla esiintyy enemmän psyykkisen kehityksen häiriöitä ja tunne-elämän vaikeuksia (Moster ym., 2008) sekä vanhuksilla enemmän kognitiivisen tason heikentymistä verrattuna täysiaikaisiin (Heinonen ym. 2016). Tämä tutkimus antaa viitteitä siitä, että lievästi ennenaikaisilla

aikuisilla ei esiinny enempää autistisia piirteitä kuin täysiaikaisilla verrokeilla. Tulos on yhteneväinen Mosterin ym., 2008 tutkimuksen kanssa, jossa havaittiin, että lievä ennenaikaisuus on yhteydessä mm. aikuisten psyykkisen kehityksen häiriöihin, älylliseen kehitysvammaisuuteen sekä CP-oireyhtymään, mutta ei autismin kirjon häiriöön. On mahdollista, että autististen piirteiden kannalta olennaiset aivojen kehityksen vaiheet tapahtuvat jo aikaisemmilla raskausviikoilla. Aivojen post-mortem analyysissä on saatu viitteitä siitä, että autismin kirjon häiriön kannalta olennaisinta aikaa sikiön aivojen kehitykselle on raskauden toinen kolmannes (13-26⁺⁶) (Stoner ym., 2014). Tämä on yhteneväistä sen kanssa, että systemaattisesti kaikissa tutkimuksissa on havaittu yhteys erittäin ennenaikaisen syntymän ja autismin kirjon häiriön ja autististen piirteiden välillä (esim. Johnson ym., 2010; Moster ym., 2008; Pyhälä ym., 2014).

Tässä aineistossa valtaosalla tutkittavista esiintyi normaaliksi katsottava määrä autistisia piirteitä. Kaikista tutkittavista 19,5 %:lla esiintyi keskitasoisesti autistisia piirteitä ja vain 0,7%:lla esiintyi merkittävästi autistisia piirteitä. Lievästi ennenaikaisista vain 12,2 %:lla esiintyi keskitasoisesti autistisia piirteitä verrattuna siihen, että täysiaikaisista niitä esiintyi keskitasoisesti 20,6%:lla. Tässä aineistossa autistisia piirteitä esiintyi samansuuntaisesti kuin mitä muissa tutkimuksissa on havaittu (Ruzich ym., 2015). Ruzichin ym., 2015 laajassa katsauksessa huomioitiin AQ-kyselyllä autistisia piirteitä mittaavat tutkimukset (N=72) ja havaittiin, että pisteiden vaihteluväli ei-kliinisillä populaatioilla on vaihdellut välillä 11,6-20 (Ruzich ym., 2015). Keskimääräinen AQ-pistemäärä tutkimuksissa oli 16,94 (kh=0,8-9,7). Ottaen huomioon tutkimuksen laajuuden, pistemäärää voidaan pitää suuntaa-antavana ei-kliinisen populaation normina (Ruzich ym., 2015). Tässä tutkimuksessa keskimääräinen pistemäärä lievästi ennenaikaisilla oli 13,3 (kh=5,74) ja täysiaikaisilla 14,64 (kh=6,03). Nämä molemmat pistemäärät sijoittuvat suuntaa-antavan normiarvon alapuolelle. Tässä tutkimuksessa kaiken kaikkiaan autististen piirteiden hajonta oli pientä ja vain noin 17% kaikista tutkittavista sai yli 20 pistettä. Voi olla, että suurehko kato on vaikuttanut hajonnan kokoon ja tähän aineistoon on valikoitunut henkilöitä, joilla esiintyy keskimäärin vähemmän autistisia piirteitä.

Tässä aineistossa autististen piirteiden vaihtelua aineistossa selitti itsenäisesti vanhempien koulutus. Koulutus oli yhteydessä autististen piirteiden esiintyvyyteen aineistossa niin, että peruskoulun ja toisen asteen koulutuksen käyneillä vanhempien lapsilla autistisia piirteitä esiintyi eniten ja kolmannen tason ja korkeakoulun saaneilla autistisia piirteitä esiintyi

vähiten. Tässä tutkimuksessa täysiaikaisten vanhemmissa oli kaksi kertaa enemmän ainoastaan peruskoulun käyneitä verrattuna lievästi ennen aikaisten ryhmään, mikä on saattanut vaikuttaa siihen, että täysiaikaisilla esiintyi keskimäärin enemmän autistisia piirteitä. Korkea koulutustaso on yhteydessä henkilön parempaan kognitiiviseen suoriutumiseen ja korkeampaan sosioekonomiseen asemaan (Deary&Johnsson, 2010). Vanhempien matala sosioekonominen asema on tiedossa oleva riskitekijä autismin kirjon häiriölle (esim. Rai ym., 2012) vaikka kaikissa tutkimuksissa yhteyttä ei olekaan löydetty (Larsson ym., 2005). Vanhempien matalan sosioekonomisen aseman vaikutus lapsen kehitykseen saattaa välittyä useiden tekijöiden kuten vanhempien kokeman stressin, vanhempien sensitiivisyyden, tai yleisen kognitiivisen kyvykkyyden kautta (Cohen, Kaplan & Salonen, 1999; Eilertsen ym., 2016; Noble ym., 2015; Pampel, Krueger, Denney, 2010). Parempi kognitiivinen suoriutuminen on yhteydessä mm. alhaisempaan kuolleisuuteen (Jokela, Batty, Deary, Gale, Kivimäki, 2010) ja vähempään psykiatriseen sairastavuuteen (Gale, Batty, Tynelius, Deary, Rasmussen, 2010). Yleinen kognitiivisen suoriutumisen yhteys autistisiin piirteisiin saattaa välittyä hyvin monien eri mekanismien kautta kuten äidin terveyskäyttäytymisen kautta. Erään hypoteesin mukaan yleinen kognitiivinen kyvykkyys on itse asiassa eräs hyvän terveydentilan indikaattori, mikä selittää sen, miksi sen ja terveyden välillä nähdään vahvoja yhteyksiä (Jokela&Silventoinen, 2011). Tämä voi olla yksi mahdollinen selitys siihen, miksi autististen piirteiden ja koulutuksen välillä on nähtävissä yhteyksiä.

4.1.2 Lievän ennen aikaisuuden yhteys sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin

Tässä tutkimuksessa lievä ennen aikaisuus ei ollut yhteydessä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin, mikä on vastoin asetettua hypoteesia. Ennen aikaisuutta koskevissa tutkimuksissa on havaittu, että erittäin ennen aikaisesti syntyneillä on enemmän vaikeuksia sosiaalisissa suhteissaan niin lapsuudessa, nuoruudessa kuin aikuisuudessakin (Farooqi, 2007; Farooqi, Hagglof, Sedin, Gothefors, Serenius, 2009; Grunau, Whitfield, Fay, 2004; Hallin&Stjernqvist, 2011; Moster ym., 2008). Myös kohtalaisen ennen aikaisilla on havaittu heikompi sosiaalinen kompetenssi verrattuna täysiaikaisiin (Alduncin ym., 2014) ja taaperoiden lievästi ennen aikaisilla on havaittu enemmän sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia (Guy ym., 2015). Autistisia piirteitä koskevissa pitkittäistutkimuksissa (Johnson ym. 2010; Pyhälä ym., 2014) on havaittu, että erittäin ennen aikainen syntymä ja huomattava

pienipainoisuus ovat yhteydessä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin kouluikäisillä ja nuorilla aikuisilla. Johnsonin ym., 2010 tutkimuksessa oli huomioitu myös älykkyys ja senkin kontrolloinnin jälkeen yhteys sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmien ja ennenaikaisuuden välillä säilyi.

Lievästi ennenaikaisen syntymän ja sosiaalisten ongelmien välisestä yhteydestä ei ole tietääkseni aiempaa tutkimustietoa. Tämä tutkimus antaa viitteitä siitä, että lievä ennenaikaisuus ei lisää sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia nuorilla aikuisilla. On kuitenkin mahdollista, että lievä ennenaikaisuus lisää riskiä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin taaperoiässä (Guy ym., 2015), mutta ympäristötekijät vaikuttavat niiden myöhempään ilmenemiseen. Eräässä pitkittäistutkimuksessa havaittiin, että miehillä taaperoiässä mitatut autistiset piirteet olivat vain heikosti yhteydessä samoilla henkilöillä mitattuihin piirteisiin aikuisuudessa ja naisilla ei ollut ollenkaan pysyvyyttä piirteissä (Whitehouse, Hickey, Ronald, 2011). Tutkimuksessa tutkittiin ainoastaan henkilöitä, joilla ei ollut neurologisia kehityshäiriöitä. On tärkeää muistaa, että keskushermoston kehittyminen jatkuu sikiöajasta puberteettiin asti (Rice&Barone, 2000). On mahdollista, että lievän ennenaikaisuuden kohdalla raskausviikkoja enemmän lapsen kehitystä ennustavat muut tekijät, kuten kasvu ympäristö (Brown, Speechley Macnab, Natale, Campbell., 2014) tai syntymän jälkeinen nopeampi kasvu (Pyhälä ym., 2014). Syntymänjälkeisen kasvun puolesta puhuu se havainto, että sekä lievästi ennenaikaisilla taaperoilla (Guy ym., 2015) että erittäin ennenaikaisilla kouluikäisillä rintamaitoa saaneilla esiintyy vähemmän autistisia piirteitä verrattuna rintamaitoa vaille jääneisiin (Johnson ym., 2010). Toisaalta ei voida tietää selittykö rintaruokinnan vaikutus nimenomaan sen ravintoarvolla vai kenties muilla tekijöillä kuten äidin ja lapsen sosiaalisella kontaktilla (Johnson ym., 2010).

Tässä tutkimuksessa sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia ennusti itsenäisesti vanhempien koulutus ja sukupuoli. Miehillä esiintyi aineistossa enemmän sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia, mikä ei ole yllättävää, sillä miehillä esiintyy tutkimuksien mukaan enemmän autismin kirjon häiriöitä sekä autistisia piirteitä (esim. Baron-Cohen ym., 2001). Tätä on selitetty mm. taustalla olevien geneettisiin tekijöihin (katsaus: Skuse, 1999) tai sikiön testosteronintasoihin liittyvänä ilmiönä (Auyeung, Baron-Cohen, Ashwin, Knickmeyer, Taylor, Hackett, 2009). Myös raskausmyrkytys oli yhteydessä vähäisempiin sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin. Suurin osa raskausmyrkytyksen saaneista kuului lievästi ennenaikaisesti synnyttäneiden ryhmään, mikä voi viitata siihen, että synnytys on käynnistetty viikoilla 34-36⁺⁶ johtuen raskausmyrkytyksestä. Voi olla, että raskausmyrkytys

ei ole erillinen riskitekijä autistisille piirteille näin myöhäisillä raskausviikoilla, vaan raskausmyrkytyksen haitalliset seuraukset tulevat esille, jos synnytys on jouduttu käynnistämään aikaisemmilla raskausviikoilla. Lisäksi erityisesti vaikean raskausmyrkytyksen on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen riskiin autismin kirjon häiriöön (Walker, 2015), mutta tässä tutkimuksessa ei ollut tiedossa raskausmyrkytyksen vaikeusastetta.

4.1.3 Lievän ennenaikaisuuden yhteys tarkkaavaisuuteen

Lievä ennenaikaisuus ei lisännyt tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin, mikä on alkuperäisen hypoteesin mukaista. Lievästi ennenaikaisesti syntyneet ovat riskiryhmänä tarkkaavuuden häiriöille (Perricone ym., 2013), mutta ennenaikaisesti syntyneiden tarkkaavuusongelmat vaikuttavat olevan laadultaan erilaisia kuin autististyyppiset tarkkaavuuden ongelmat. Rajoittuneessa, itseään toistavassa käyttäytymisessä yhtenä ongelmana on tarkkaavuuden joustava siirtäminen asioiden välillä ja se, että henkilöllä on taipumusta jumiutua yksityiskohtiin (Courchesne ym., 1994; Noterdaeme, Amorosa, Mildenerger, Sitter, Minow, 2001). Tutkimuksissa sen sijaan ennenaikaisesti syntyneiden tarkkaavuuden ongelmat ilmenevät yleensä pikemminkin tarkkaavuuden ylläpidossa ja suuntaamisessa (Anderson ym., 2011; Shum, Neulinger, O'Callahan, Mohay, 2007) ja ennenaikaisilla esiintyykin usein tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriöitä (Bhutta, Cleves, Casey, Cradock, Anand, DPhil, 2002). Pyhälän ym., 2014 autistisia piirteitä koskevassa pitkittäistutkimuksessa tehtiin samansuuntainen havainto. Siinä nuorilla huomattavan pienipainoisina syntyneillä (ka=29rv) esiintyi vähemmän tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin kuin täysiaikaisilla verrokeilla (Pyhälä ym., 2014). Täytyy kuitenkin huomioda, että tässä tutkimuksessa tarkkaavaisuus yksityiskohtiin summamuuttujan sisäinen konsistenssi oli alhainen ($\alpha=.58$), joten tulokseen on kuitenkin syytä suhtautua varauksella.

Tässä aineistossa tarkkaavaisuuteen yksityiskohtiin oli taustamuuttujista itsenäisessä yhteydessä sukupuoli ja äidin raskauden aikainen tupakointi. Naisilla esiintyi tässä aineistossa enemmän tarkkaavaisuutta yksityiskohtiin kuin miehillä. Tämä on jossain määrin yllättävää, sillä kuten todettu, miehillä on tutkimuksissa keskimäärin havaittu esiintyvän enemmän autistisia piirteitä. Äidin raskaudenaikainen tupakointi oli yhteydessä vähempään tarkkaavaisuuteen yksityiskohtiin. Tämä ei ole yllättävää, sillä tupakoivien äitien lapsille

esiintyy enemmän tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä (Schmitz ym., 2006) sekä vaikeuksia ylläpitää tarkkaavaisuutta (Kovess ym., 2015).

4.1.4 Raskauden kestoon nähden pienipainaisuuden yhteys autistisiin piirteisiin

Tässä tutkimuksessa ei havaittu, että raskauden kestoon nähden pienipainaisuus välittäisi yhteyttä raskauden keston ja autististen piirteiden välillä. SGA statuksella ei ollut yhteyttä kokonaispiirteisiin enkä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin tai tarkkaavaisuuteen. Ne tutkimukset, joissa autististen piirteiden ja SGA:n yhteyttä on tarkasteltu, ovat päätyneet samankaltaisiin tuloksiin. Pikemminkin alhainen kuin suhteellinen syntymäpaino ennustaa korkeampia autistisia piirteitä (Indredavik ym., 2010; Pyhälä ym., 2014). Tämä tutkimus edelleenkin antaa lisäviitteitä siitä, että raskauden kestoon nähden pienipainaisuus ei ole merkittävä tekijä autististen piirteiden kehittymiselle. Toisaalta tässä tutkimuksessa ei ollut pystytty eroteltu sitä, johtuuko raskauden kestoon nähden pienipainaisuus perimän mukaisesta kasvusta vai kohdunsisäisen kasvun hidastumisesta, joten tulokseen pitää suhtautua varauksella.

4.1.5 Tutkimuksen arviointi

Tutkimuksen selkeänä vahvuutena voidaan pitää sen prospektiivista luonnetta. Vaikka kaikkia väliin tulevia tekijöitä ei koskaan pystytä huomioimaan, niin tässä tutkimuksessa useita etiologisesti merkittäviä tekijöitä on huomioitu. Tutkimuksessa autististen piirteiden mittaamiseen käytettiin AQ-itsearviointimittaria. Ne henkilöt, joilla on vaikeuksia itsetietoisuudessa eivät välttämättä pysty tarkasti arvioimaan itseään, joten voi olla, että henkilöt, joilla enemmän autistisia piirteitä, arvioivat itseään epätarkemmin. Autististen piirteiden mittaaminen saattaisi olla tarkempaa, mikäli itsearviointiin lisäksi myös esimerkiksi perheenjäsen tai ystävä tekisi arvion. Tutkimuskysymysten kannalta oleellisten muuttujien mittaamisessa oli tiettyjä puutteita. Tässä tutkimuksessa ei eroteltu sitä, oliko synnytys käynnistetty vai spontaani. Tällä voi olla merkitystä lapsen kehityksen kannalta (Dunne, Da Silva, Schmidt, Natale., 2009), sillä esimerkiksi kohdunsisäinen infektio synnytyksen laukaisijana heikentää lapsen tulevaa ennustetta lisäämällä riskiä neurologisiin ja muihin lääketieteellisiin ongelmiin (Kekki&Paavonen, 2003). Tässä tutkimuksessa ei myöskään eroteltu sitä, johtuiko raskauden kestoon nähden pienipainaisuus kohdunsisäisen

kasvun hidastumisesta vai oliko se perimän mukaista kasvua, jolloin se ei ole lapsen kehityksen kannalta haitallista (Jaquet ym., 2005).

Kato tässä aineistossa oli systemaattista. Miehet ja lievästi ennenaikaiset jäivät todennäköisemmin pois seurantakierroksella. Lisäksi seurantakierroksella poisjääneet olivat olleet todennäköisemmin raskauden kestoon nähden pienipainoisia. Lisäksi poisjääneiden vanhempien korkein koulutus oli todennäköisimmin perusaste, juuri se ryhmä, jossa tässä esiintyi tässä tutkimuksessakin eniten autistisia piirteitä. Koska tässä tutkimuksessa tutkittiin sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia, niin on mahdollista, että juuri ne, joilla eniten vaikeuksia sosiaalisessa kanssakäymisessä jäivät pois seurantakierroksella. Katoa voitaisiin jatkossa tutkimuksessa yrittää vähentää niin, että tutkimuskyselyt täytettäisiin verkossa eivätkä ne vaatisi paikanpäälle saapumista. Joka tapauksessa ei voida täysin poissulkea sitä vaihtoehtoa, että tulosten yleistettävyyden on heikentynyt kadon johdosta.

4.1.6 Yhteenveto ja johtopäätökset

Lievän ennenaikaisuuden tutkiminen on pitkään jäänyt vähemmälle huomiolle, sillä on ajateltu, että lievä ennenaikaisuus ei ole merkittävä riskitekijä kehityshäiriöille (Loftin ym., 2010). On saatu kuitenkin enenevässä määrin tietoa siitä, että lievästi ennenaikaisenakin syntyneet ovat riskiryhmässä erilaisille kehityshäiriöille (esim. Chan & Quigley, 2009; Morse, Tang & Roth, 2009; Petrini ym., 2009). Sikiön aivojen kehitys on prosessi, joka jatkuu viimeisiin raskausviikkoihin asti. Tämän takia on tärkeää, että lievästi ennenaikaiset huomioidaan tutkimuksessa (Adams-Chapman, 2006). Tämä tutkimus antaa viitteitä siitä, että lievä ennenaikaisuus ei ole merkittävä riskitekijä autistisille piirteille aikuisuudessa. Lievällä ennenaikaisuudella ei havaittu olevan yhteyttä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin eikä tarkkaavaisuuteen yksityiskohtiin. Voi olla, että lievä ennenaikaisuus ei lisää riskiä siksi, että aivojen kehitys on edennyt jonkin määrätyn sensitiivisen vaiheen yli. Lievästi ennenaikaisena syntyminen on muihin ennenaikaisiin syntymiin verrattuna harvemmin lääketieteellisin perustein käynnistetty ja useammin spontaani tai sikiökalvon ennenaikaisesta puhkeamista johtuvaa (Loftin ym., 2010). Saattaa olla, että riskinä autistisille piirteille on pikemminkin hoitoperusteinen käynnistetty synnytys. Tulevaisuudessa olisikin tärkeää pystyä jaottelemaan tutkimuksessa ennenaikaisia syntymiä raskausviikkojen lisäksi sen perusteella, onko se käynnistetty vai ei.

Tässä tutkimuksessa lievä ennenaikaisuus ei selittänyt autististen piirteiden vaihtelua aineistossa. Tässä tutkimuksessa itsenäisessä yhteydessä sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmiin oli vanhempien alhainen koulutustaso, miessukupuoli ja raskausmyrkytys. Tarkkaavaisuuteen yksityiskohtiin yhteydessä sen sijaan olivat naissukupuoli ja äidin raskaudenaikainen tupakointi. Tämän perusteella voidaan olettaa, että alapiirteiden kehittymiseen vaikuttavat ainakin osittain eri tekijät. Tämä onkin oletettavaa, sillä tiedetään, että sosiaalisiin ja ei-sosiaalisiin piirteisiin vaikuttavat ainakin osittain eri geenit (Ronald ym., 2005). Lisäksi on mahdollista, että esimerkiksi sukupuolen vaikutus välittyy niin, että miehillä on enemmän taipumusta ilmentää sosiaalisen vuorovaikutuksen ongelmia, kun taas naisilla tarkkaavuuden ongelmia. On todennäköistä, että klinisen autismin kirjon häiriön kehittyminen on prosessi, jossa erilaisia alapiirteiden vaikuttavia riskitekijöitä esiintyy samanaikaisesti niin monta, että tuloksena ovat häiriötasoiset piirteet. Tämä tutkimus antoi vihjeitä siitä, mihin riskitekijöihin on hyvä kiinnittää jatkossa huomiota. Tulevaisuudessa olisi mielenkiintoista tutkia pitkittäisasetelmalla taaperoiäistä, kouluikään ja edelleen aikuisuuteen esiintyviä autistisia piirteitä kaikissa ennenaikaisuuden ryhmissä, myös raskauden kestoon nähden suuripainoisia ja lisäksi raskauden kestoa jatkuvana muuttuja. Taustamuuttujista olisi hyvä kerätä enemmän tietoa. Esimerkiksi yleisen kognitiivisen kyvykkyyden mittaaminen, rintaruokinta sekä erilaisia vanhemmuuteen liittyviä tekijöitä kuten kiintymyssuhde ja vanhemmuuden tyyli olisi hyvä lisätä taustamuuttujiksi. Tällä tavalla saataisiin tietoa siitä, säilyvätkö taaperoiässä esiintyvät autistiset piirteet aikuisuuteen asti ja mitkä tekijät ovat merkityksellisiä suotuisen kehityksen kannalta.

Lähdeluettelo

- Adams-Chapman, I. (2006). Neurodevelopmental Outcome of the Late Preterm Infant. *Clinics in Perinatology*, 33(4), 947-964.
- Anderson, P.J., De Luca, C.R., Hutchinson, E. Spencer-Smith, M.M., Roberts, G., Doyle, L.W. (2011). Attention Problems in a Representative Sample of Extremely Preterm/Extremely Low Birth Weight Children. *Developmental Neuropsychology*, 36(1), 57-73.
- Alanen, A. (2010). Toksoplasma-, parvovirus- ja sytomegalovirusinfektiot raskauden aikana. *Lääketieteellinen aikakausilehti Duodecim*, 126, 159-166.
- Alduncin, N., Huffman, L.C., Feldman, H.M., Loe, I.M. (2014). Executive function is associated with social competence in preschool-aged children born preterm or full term. *Early Human Development*, 90(6), 299-306.
- Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., Hackett, G. (2009). Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology*, 100, 1-22.
- Baio, J. (2014). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. *Surveillance Summaries*, 63 (2), 1-21.
- Baron-Cohen, S. (1995). Mindblindness: An essay on autism and theory of mind. Cambridge, MA: MIT Press.
- Baron-Cohen, S., Scott, F., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F., Brayne, C. (2009). Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British Journal of Psychiatry*, 194(6), 500-509.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E. (2001). The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 5-17.
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A.P., Merialdi, M., Requejo, J.H., Rubens, C., Menon, R., Van Look, P.F.A. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*, 88(1), 31-38.
- Beversdorf, D., Manning, S.E., Hillier, A., Anderson, S.L., Nordgren, R.E., Walters, S.E., Nagaraja, H.N., Cooley, W.C., Gaelic, S.E., Bauman, M.L. (2005). Timing of Prenatal Stressors and Autism. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 35(4), 471-478
- Bhasin, T.K., Brocksen, S., Avchen, R.N., Van Naardeen Braun, K. Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8- Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance Program, 1996 and 2000. (2006). *MMWR Surveillance Summary*, 55(1), 1-9.

- Bhutta, A.T., Cleves, M.A., Casey P.H., Cradock, M.M., Anand, K.J.S., DPhil, MBBS. (2002). Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who Were Born Preterm: A Meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, 288(6), 728-737.
- Bishop, D.V.M., Maybery, M., Maley, A., Wong, D., Hill, W., Hallmayer, J. (2004). Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(8), 1431-1436.
- Perricone, G., Morales, M.R., Anzalone, G. (2013). Neurodevelopmental outcomes of moderately preterm birth: precursors of attention deficit hyperactivity disorder at preschool age. *SpringerPlus*, 221(2). doi:10.1186/2193-1801-2-221.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M., Chou, D., Moller, A.B., Narwal, R., Adler, A., Garcia, C.V., Rohde, S., Say, L., Lawn, J.E. (2012). National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, 379(9), 2162-72.
- Bloom, S.T., Yost, N.P., McIntire, D.D., Leven., K.J. (2001). Recurrence of Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 98(3), 379-385.
- Brown, H.K., Speechley, K.N., Macnab, J., Natale, R., Cambell, K. (2014). Mild prematurity, proximal processes and development. *Pediatrics*, 134, 814-824.
- Chan, R., Quigley, M.A. (2014). School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition*, 99(6), 451-457.
- Cheong, J.L., Doyle, L.W. (2012). Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(9), 784-788.
- Cheslack-Postava, K., Suominen, A., Jokiranta, E., Lehti, V., Mckeague, I.W., Sourander, A., Brown, A.S. (2014). Increased Risk of Autism Spectrum Disorders at Short and Long Interpregnancy Intervals in Finland. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(10), 1037-1042.
- Christensen, J., Grønberg, T.K., Sørensen, M.J., Schendel, D., Parner, E.T., Pedersen, L.H., Vestergaard, M. (2013). Prenatal Vaproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *The Journal of the American Medical Association*, 309(16), 1696-1703.
- Cohen, S., Kaplan, G.A., & Salonen, J.T. (1999). The role of psychological characteristics in the relation between socioeconomic status and perceived health. *Journal of Applied Social Psychology*, 29(3), 445-468.
- Constantino, J.N., Lajonchere, C., Lutz, M., Gray, T., Abbacchi, A., McKenna, K., Singh, D., Todd, R.D. (2006). Autistic Social Impairment in the Siblings of Children with Pervasive Developmental Disorders.
- Constantino, J.N., Todd, R. (2003). Autistic Traits in the General Population. A Twin Study. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 524-530.

Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N.A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A.J. James, H.E., Haas, R.H., Schreibman, L., Lau, L. (1994). Impairment in Shifting Attention in Autistic and Cerebellar Patients. *Behavioral Neuroscience*, 108(5), 848-865.

Deary, I.J., Johnson, W. (2010). Intelligence and education: causal perceptions drive analytic processes and therefore conclusions. *International Journal of Epidemiology*, 39(5), 1362-1369.

DeFranco, E.A., Stamilio, D.M., Boslaugh, S.E., Gross, G.A., Muglia, L.J. (2007). A short interpregnancy interval is a risk factor for preterm birth and its recurrence. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 197(3), 1-6.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). (2013). American Psychiatric Association.

D'Onofrio, B.M., Class, Q.A., Rickert, M.E., Larsson, H., Långström, N., Lichtenstein, P. (2013). Preterm Birth and Mortality and Morbidity. A Population-Based Quasi-experimental Study. *JAMA Psychiatry*. 70(11),1231-1241.

Dole, N., Savitz, D.A., Hertz-Picciotto, I., Siega-Riz, A.M., McMahon, M.J., Buekens, P. (2003). Maternal stress and preterm birth. *American Journal of Epidemiology*, 157, 14-24.

Dunne, C., Da Silva, O., Schmidt, G., Natale, R. (2009). Outcomes of Elective Labour Induction and Elective Ceasarean Section in Low-risk pregnancies Between 37 and 41 Weeks Gestation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 31(12), 1124-1130.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-4. (2000). American Psychiatric Association.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. (2013). American Psychiatric Association.

Eilertsen, T., Thorsen, L., Holm, S.E.H., Boe, T., Sorensen, L., Lundervold, A. (2016). Development and Aging Parental socioeconomic status and child intellectual functioning in a Norwegian sample. *Scandinavian Journal of Psychology*, 57(5), 399-405.

Farooqi, A., Hagglof, B., Sedin, G., Gothefors, L., Serenius, F. (2007). Mental health and social competencies of 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks of gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*, 120(1), 118-133.

Farooqi, A. (2009). Pervasive behavioral problems are common in children born at less than 26 weeks of gestation. *Evidence Based Mental Health*, 12(2), 63.

Filipek, P.A., Accardo, P.J., Baranek, G.T., Cook, E.H., Jr, Dawson, G., Gordon, B. (1999). The Screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 439-484.

Fombonne, E. (2003). Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 33 (4), 365- 382.

- Gale, C.R., Batty, G.D., Tynelius, P., Deary, I.J., Rasmussen, F. Intelligence in early childhood and subsequent hospitalization and admission rates for the whole range of mental disorders: longitudinal study of 1,049,633 men. *Epidemiology*, 21(1), 70-77.
- Gardener, H., Spiegelman, D., Buka, S.L. (2009). Prenatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 195(1), 7-14.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R. (2008). Epidemiology and Causes of Preterm Birth. *The Lancet*, 371(9606), 75-84.
- Guy, A., Seaton, S.E., Boyle, E.M., Draper, E.S., Field, D.J., Manktelow, B.N., Marlow, N., Smith, L.K. (2015). Infants Born Late/Moderately Preterm Are at Increased Risk for a Positive Autism Screen at 2 years of Age. *Journal of Pediatrics*, 166(2), 269-275.
- Haelterman, E., Breart, G., Paris-Uado, J., Dramaix, M., Tchobroutsky, C. (1997). Effect of Uncomplicated Chronic Hypertension on the Risk of Small-for-Gestational Age Birth. *American Journal of Epidemiology*, 145(8), 689- 695.
- Haglund, N.G.S., Källén, K.B.M. (2011). Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *SAGE publications and The National Autistic Society*, 15(2), 163-183.
- Hallin, A-L., Stjernqvist, K. (2010). Adolescents born extremely preterm: behavioral outcomes and quality of life. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(3), 251-256.
- Grunau, R.E., Whitfield, M.F., Fay, T.B. (2004). Psychosocial and Academic Characteristics of Extremely Low Birth Weight (≤ 800 g) Adolescents Who Are Free of Major Impairment Compared with Term-Born Control Subjects. *Pediatrics*, 114(6), 725-432.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., Miller, J., Angie Fedele, A., Collins, J., Smith, K., Lotspeich, L., Croen, L.A., Ozonoff, S., Lajonchere, C., PhD; Grether, J.K., Risch, N. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs with Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095-1102.
- Heinonen, K., Eriksson, J.G., Lahti, J., Kajantie, E., Pesonen, A.K., Tuovinen, S., Osmond, C., Räikkönen, K. (2015). Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics*, 135(4), 18-25.
- Hertz-Picciotto I, Delwiche, L. (2009) The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology*, 20(1), 84–90.
- Hoekstra, R.A., Bartels, M., Verweij, C.J.H., Boomsma, D.I. (2007). Heritability of Autistic Traits in the General Population. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161(4), 372-377.
- Hoekstra, R.A., Bartels, M., Cath, D.C., Boomsma, D.I. (2008). Factor Structure, Reliability and Criterion Validity of the Autism-Spectrum Quotient (AQ): A Study in Dutch Population and Patient Groups. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 38(8), 1555-1566.

- Hultman, C.M., Sparén, P., Cnattingius, S. (2002). Perinatal Risk Factors for Infantile Autism. *Epidemiology*, 13(4), 417-423.
- Indredavik, M.S., Heyerdahl, V.S., Kulseng, S., Fayers, P., Brubakk, A.M. (2010). Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birthweight. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31, 286-294.
- Jaquet, D., Swaminathan, S., Alexander, G.R., Czernichow, P., Collin, D., Salihu, H.M., Kirby, R.S., Lévy-Marchal, C. (2005). Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(2), 153-159.
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., Marlow, N. (2010). Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children. *The Journal of Pediatrics*, 156, 525-531.
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., Marlow, N. (2010). Psychiatric Disorders in Extremely Preterm Children: Longitudinal Finding at Age 11 Years in the EPICure Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(5), 453-463.
- Johson, C.P., Myers, S.M. (2007). Identification and Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183-1207.
- Jokela, M., Batty, D., Deart, I.J., Gale, C.R., Kivimäki, M. (2010). Low Childhood IQ and Early Adult Mortality: The Role of Explanatory Factors in the 1958 British Birth Cohort. *Pediatrics*, 124(3), 380-386.
- Kanner, L. (1943). Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Kotey, S., Ertel, K., Whitcomb, B. (2014). Co-occurrence of Autism and Asthma in a Nationally-Representative Sample of Children in the United States. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(12), 3083-3088.
- Krakowiak, P., Walker, C.K., Bremer, A.A., Baker, A.S., Ozonoff, S., Hansen, R.L., Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *Pediatrics*, 129(5), 1-7.
- Kekki, M.M. & Paavonen, J. (2003) Mistä ennenaikainen synnytys johtuu? *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim*, 119(12), 1137-1145.
- Kendall-Tackett, K. & Hale, T.M. (2010). The Use of Antidepressants in Pregnant and Breastfeeding Women: A Review of Recent Studies. *International Lactation Consultant Association*, 26(2), 187-194.
- Kuban, K.C., O'Shea, T.M., Allred, E.N., Tager-Flushberg, H., Goldstein, D.J., Leviton, A. (2009). Positive Screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in Extremely Low Gestational Age Newborns. *Journal of Pediatrics*, 154(4), 535-540.
- Kurita, H., Koyama, T., & Osada, H. (2005). Autism-Spectrum Quotient-Japanese version and its short forms for screening normally intelligent persons with pervasive developmental disorders. *Psychiatry of Clinical Neurosciences*, 59(4), 490-496.

- Kuzniewicz, M.W., Wi, S., Qian, Y., Walsh, E.M., Armstrong, M.A., Croen, L.A. (2014). Prevalence and Neonatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 164(20), 20-25.
- Kovess, V., Keyes, K.M., Hamilton, A., Pez, O., Bitfoi, A., Koc, C., Goelitz, D., Kuijpers, R., Lesinskiene, S., Mihova, Z., Otten, R., Fermanian, C., Pilowsky, D.J., Susser, E. Maternal smoking and offspring inattention and hyperactivity; results from a cross-national European survey. *Europea Child & Adolescent Psychiatry*, 24(8), 919-929.
- Lampi, K.M., Lehtonen, Tran, P.L, Suominen, A., Lehti, V., Banergee, N., Gissler, M., Brown, A.S., Sourander, A. (2012). Risk of Autism Spectrum Disorders in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 830-836.
- Larsson, H.J., Eaton W.W., Madsen, K.M., Vestergaard, M., Olesen, A.V., Agerbo, E., Schendel, D., Thorsen, P., Mortensen, P.B. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology*, 161(10), 916-925.
- Lathe, R. (2006). Autism, Brain and Environment. London and Philadelphia: Jessica Kingsley Publishers.
- Leavey, A., Zwaigenbaum, L., Heavner, K., Burstyn, I. (2013). Gestational Age at Birth and Risk of Autism Spectrum Disorders in Alberta, Canada. *The Journal of Pediatrics*, 162(2), 361-368.
- Leekam, S.R., Nieto, C., Libby, S.J., Wing, L., Gould, J. (2007). Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 894-910.
- Lewis, M., Soo-Jeong, K. (2009). The Pathophysiology of restricted repetitive behavior. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1(29), 114-132.
- Loftin, R.W., Habli, M., Snyder, C.C., Cormier, C.M., Lewis, D.F., DeFranco, E.A. (2010). Late Preterm Birth. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 3(1), 10-19.
- Losh, M., Esserman, D., Anckarsäter, H., Sullivan, P.F., Lichtenstein, P. (2012). Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. *Psychological Medicine*, 42(5), 1091-1102.
- Lundström, S., Chang, Z., Råstam, M., Gillberg, C., Larsson, H., Anckarsäter, H., Lichtenstein, P. (2012). Autism Spectrum Disorders and Autisticlike Traits Similar Etiology in the Extreme End and the Normal Variation. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 46-52.
- Lyall, K., Schmidt, R.J. & Hertz-Picciotto, I. (2013). The Environment in Autism Spectrum Disorders. Teoksessa Buxbaum, J. (toim.), *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorders* (s. 203-213). Elsevier.inc.
- Mattila, M-L., Kielinen, M., Linna, S-L., Jussila, K., Ebeling, H., Bloigu, R., Joseph, R.M., Moilainen, I. (2011). Autism Spectrum Disorders According to DSM-IV-TR and Comparison With DSM-5 Draft Criteria: An Epidemiological Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(6), 583-592.

- Matson, J.L., Shoemaker, M. (2009). Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 30(6), 1107-1114.
- Mattila, M-L., Hurtig, T., Haapsamo, H., Jussila, K., Kuusikko-Gauffin, S., Kielenen, M., Linna, S-L., Ebeling, H., Bloigu, R., Joskitt, L., Paul, D.L., Moilanen, I. (2010). Comorbid Psychiatric Disorders Associated with Asperger Syndrome/High-functioning Autism: A Community and Clinic-based Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(9), 1080-1093.
- Maimburg, R.D., Væth, M. (2006). Perinatal Risk Factors and Infantile Autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(4), 257-264.
- Morgen, C.C.S., Bjørk, C., Andersen, P.K., Mortensen, L.H., Andersen, A.M.N. (2008). Socioeconomic position and the risk of preterm birth- a study within the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Epidemiology*, 37(24), 1109–1120
- Moore, G.S., Kneitel, A.W., Walker, C.K., Gilbert, W.M., Xing, G. (2012). Autism risk in small-and large-for-gestational-age infants. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 206(314), 1-9.
- Morse, S.B., Tang, Y., Roth, J. (2009). Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*, 123(4), 622-629.
- Moster, D., Lie, R.T., Markestad, T. (2008). Long-Term Medical and Social Consequences of Preterm Birth. *The New England Journal of Medicine*, 359(3), 262-273
- Mulvihill, B., Wingate, M., Kirby, R.S., Pettygrove, S., Cunniff, C., Meaney, F.J., Miller, L., Robinson, C., Quintana, G., Kaiset, M.Y., Lee, L.C., Landa, R., Newschaffer, C., Constantino, J., Fitzegerald, R., Daniels, J., Giarelli, E., Pinto-Martin, J., Levy, S.E., Charles, J., Nicholas, J., Durkin, M., Rice, C., Baio, J., Van Naarden Braun, K., Yeargin-Allsopp, M., Hepburn, M., Garner, N., Mancilla, K.C., Ratchford, A., Castillo, Y., Kolotos, M., Fitzgerald, R., Bell, P., Meade, R., King, L., Arneson, C., Washington, A., Graham, S., Lance, R., Grummon, N., Plummer, L., Jones, L., Wojcik, J., Doernberg, N. (2009). Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2006 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveillance Summary*, 58(10), 1–20.
- Noble, K.G., Houston, S.M., Brito, N.H., Bartsch, H., Kan, E., Kuperman, J.M., Akshoomoff, N., Amaral, D.G., Bloss, C.S., Libiger, O., Schork, J.N., Murray, S.S., Casey, B.J., Chang, L., Ernst, T.M., Frazier, J.A., Gruen, J.R., Kennedy, D.N., Zijl, P.V., Mostofsky, S., Kaufmann, W.E., Kenet, T., Dale, A.M., Jernigan, T.L., Sowell, E.R. (2015). Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nature Neuroscience*, 18(5), 773-778.
- Noterdaeme, M., Amorosa, H., Mildenerger, K., Sitter, S., Minow, F. (2001). Evaluation of attention problems in children with autism and children with a specific language disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10(1), 58-66.
- Oberlander, T.F., Reebye, P., Misri, S., Papsdorf, M., Kim, J., Grunau, R.E. (2007). Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with

selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161(1), 22-29.

Odegård, R.A., Vatter, L.J., Nilsen, S.T., Salvesen, K.A., Ausgulen, R. (2000). Preeclampsia and fetal growth. *Obstetrics & Gynecology*, 96(6), 950-955.

Ornoy, A. (2011). Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reproductive Toxicology*, 32(2), 205-212.

Pampel, F.C., Krueger, P.M., Denney, J.T. (2010). Socioeconomic Disparities in Health Behaviors. *Annual Review of Sociology*, 36, 349-370.

Pardo, C.A. & Eberhart, C.G. (2007). The neurobiology of autism. *Brain pathology*, 17(4), 434-447.

Perinataaltilasto- synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2015. Terveiden ja Hyvinvoinnin laitos.

http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131259/Tr_16_2016.pdf?sequence=1

Perricone, G., Morales, M.R., Anzalone, G. (2013). Neurodevelopmental outcomes of moderately preterm birth: precursors of attention deficit hyperactivity disorder at preschool age. *SpringerPlus* 2013, 2 (221). doi:10.1186/2193-1801-2-221.

Petrini, J.R., Dias, T., McCormick, M.C., Massolo, M.L., Green, N.S., Escobar, G.J. (2009). Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *Journal of Pediatrics*, 154(2), 169-176.

Porter, T.F. Fraser, A.M., Hunter, C.Y., Ward, R.H., Varner, M.W. (1997). The risk of preterm birth across generations. *Obstetrics & Gynecology*, 90(1), 63-67.

Pyhälä, R. (2012). Psychological and psychophysiological functioning of young adults born preterm: The Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *Psykologian väitöskirja*. Helsingin yliopisto.

Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Strang-Karlsson, S., Hovi, P., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J.G., Andersson, S., Kajantie, E., Räikkönen, K. (2011). Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*, 77(23), 2052-2060.

Pyhälä, R., Hovi, P., Lahti, M., Sammallahhti, S., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Strang-Karlsson, S., Eriksson, J.G., Andersson, S., Järvenpää, A.-L., Kajantie, E., Räikkönen, K. (2014). Very Low Birth Weight, Infant Growth, and Autism-Spectrum Traits in Adulthood. *Pediatrics*, 134(6), 1075-1083.

Rai, D., Lee, B., Dalman, C., Golding, J., Lewis, G., Magnusson, C. (2013). Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *British Medical Journal*, 346(7907), 1-15.

Rai, D., Lewis, G., Lundberg, M., Arata, R., Svensson, A., Dalman, C., Carpenter, P., Magnusson, C. (2012). Parental Socioeconomic Status and Risk of Offspring Autism Spectrum Disorders in a Swedish Population-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(5), 467-476.

- Raju, T.N.K., Higgins, R.D., Stark, A.R., Leveno, K.J. (2006). Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*, 118(3), 1207-14.
- Rice, D., Barone, S. (2000). Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. *Environmental Health Perspectives*, 108(3), 511-528.
- Ronald, A., Happé, F., Dworzynski, K., Bolton, P., Plomin, R. (2010). Exploring the Relation Between Prenatal and Neonatal Complications and Later Autistic-Like Features in a Representative Community Sample of Twins. *Child Development*, 81(1), 166-182.
- Ronald, A., Happé, F., Plomin R. (2005). The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviors characteristic of autism. *Developmental Science*, 8(5), 444-458.
- Rossi, P.G., Posar, A., Parmeggiani, A. (2000). Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorders. *Brain and Development*, 22(2), 102-106.
- Ruzich, E., Allison, C., Smith, P., Watson, P., Auyeung, B., Ring, H., Baron-Cohen, S. (2015). Measuring autistic traits in the general population: a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. *Molecular Autism*, 6(2), 2-12.
- Sasson, N.J., Lam, K.S.L., Parlier, M., Daniels, L.J., Piven, J. (2013). Autism and the broad autism phenotype: Familial patterns and intergenerational transmission. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5 (11).
- Rasalam, A.D., Hailey, H., Williams, J.H. (2005). Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(8), 551-555.
- Shapiro-Mendoza, C.K., Lackritz, E.M. (2012). Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 17(3), 120-125.
- Schmidt, R.J., Tancredi, D.J., Ozonoff, S., Hansen, R.L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L.C., Tassone, F., Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), 80-90.
- Schmidt, R.J., Tancredi, D.J., Krakowiak, P., Hansen, R.L., Ozonoff, S. (2014). Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *American Journal of Epidemiology*, 180(9), 890-900.
- Schmitz, M., Denardin, D., Silva, T. L., Pianca, T., Hutz, H.M., Faraone, S., Rohde, L.A. (2006). Smoking During Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Predominantly Inattentive Type: A Case-Control Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45(11), 1338-1345.

- Shum, D., Neulinger, K., O'Callaghan, M., Mohay, H. (2008). Attentional problems in children born very preterm or with extremely low birth weight at 7-9 years. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(1), 103-112.
- Shu, X.O., Hatch, M.C., Mills, J., Clemens, J., Susser, M. (1995). Maternal Smoking, Alcohol Drinking, Caffeine Consumption, and Fetal Growth: Results from a Prospective Study. *Epidemiology*, 6(2), 115-120.
- Silventoinen, K., Jokela, M. (2011). Kognitiiviset kyvyt. Teoksessa M. Laaksonen & K. Silventoinen (Toim.) *Sosiaali-epidemiologia*. Helsinki: Gaudeamus.
- Skuse, D.H. (2000). Imprinting, the X-Chromosome, and the Male Brain: Explaining Sex Differences in the Liability to Autism. *Pediatric Research*, 47(1), 9-16.
- Snijders, R.J.M., Sherrod, C., Gosden, C.M., Nicolaides, K.H. (1993). Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168(2), 547-555.
- Suri, R., Altshuler, L., Hellemann, G., Burt, V.K., Aquino, A., Mintz, J. (2007). Effects of Antenatal Depression and Antidepressant Treatment on Gestational Age at Birth and Risk of Preterm Birth. *The American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1206-1213.
- Stoner, R., Chow, M.L., Boyle, M.P., Sunkin, S.M., Mouton, P.R., Roy, S., Wynshaw-Boris, A., Colamarino, S.A., Lein, S., Courchesne, E. (2014). Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism. *The New England Journal of Medicine*, 370(13), 1209-1219.
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., Baird, G. (2008). Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929.
- Tanguya, P.E., Robertson, J., Derrick, A. (1998). A Dimensional Classification of Autism Spectrum Disorder by Social Communication Domains. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(3), 271-277.
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595.
- Walker, C.K., Krakowiak, P., Baker, A. (2015). Preeclampsia, Placental Insufficiency and Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *JAMA Pediatrics*, 169(2), 154-162.
- Walker, C.K., Krakowiak, P., Baker, A., Hansen, R.L., Ozonoff, S., Herz-Picciotto, I. (2015). Preeclampsia, Placental Insufficiency and Autism Spectrum Disorder of Developmental Delay.
- Wang, L.W., Tancredi, D.J., Dan, T. (2011). The Prevalence of Gastrointestinal Problems in Children Across the United States With Autism Spectrum Disorders From Families With Multiple Affected Members. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 32(5), 351-360.

Whitehouse, O.J.A., Hickey, M., Ronald, A. (2011). Are Autistic Traits in the General Population Stable across Development? *PlosOne*, 6(8).

Wong S.H., Huertas-Ceballos, A., Cowan, F.M., Modi, N. (2014). Evaluation of Early Childhood Social-Communication Difficulties in Children Born Preterm Using the Quantitative Checklist for Autism in Toddlers. *The Journal of Pediatrics*, 164(1), 26-33.

Liitteet

Liite 1. Taustamuuttujien väliset korrelaatiot

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1 Autistiset piirteet	1														
2 Sosiaalinen vuorovaikutus	.93**	1													
3 Tarkkaavaisuus yksityiskohtiin	.29**	-.08*	1												
4 Sukupuoli	-.08*	-	.12**	1											
5 Ikä arviointihetkenä	.01	.02	.01	.00	1										
6 Lievä ennenaisuus	-.08*	-.07	-.03	-.05	-.04	1									
7 SGA	-.01	.02	-.07	-.01	-.01	.22**	1								
8 Raskausajan diabetes	.00	.01	-.03	-.07	-.06	-.02	-.03	1							
9 Raskausajan hypertensio	.06	.05	.01	.03	.01	-.09*	.05	-.02	1						
10 Raskausmyrkytys	-.07	-.09*	.04	.01	.07	.18**	.22**	-.01	-.10*	1					
11 Äidin ylipaino	-.09*	.08	.04	-.13**	.03	-.01	-.01	.06	-.02	.01	1				
12 Äidin ikä	-.01	-.01	-.04	.03	-.1*	-.02	-.01	.17**	.01	-.04	.00	1			
13 Tupakoi raskausaikana	.01	.05	-.09*	-.08*	-.01	.05	.02	.02	-.05	.02	.09*	-.15**	1		
14 Vanhempien koulutus	-.14**	-.10**	-.06	.01	-.03	-.02	-.08	-.02	.03	-.01	-.16**	-.09*	-.15**	1	
15 Ensissynnyttäj	.01	.03	-.06	-.01	.05	-.07	-.04	.02	-.13**	-.02	.06	.34**	.00	-.02	1
16 Kaksonen	.05	.04	.07	-.03	-.04	-.25**	-.25**	.04	.02	.04	.04	.02	-.02	-.03	.00

*p < 0.05, **p < 0.01, Sukupuoli: nainen=0, mies=1, vanhempien koulutus: 4 portainen muuttuja, jossa 1=peruskoulu, 4=korkeakoulu.

